

**Untersuchungen von Blutwerten
bei unbehandelten und behandelten Hunden
in Hinblick auf tagesrhythmische Veränderungen**

Sabine Mühlbauer

München 1981

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Spezielle Pathologie und Therapie und Gerichtliche
Tiermedizin

der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Wilfried Kraft

Arbeit angefertigt unter Leitung von Professor Dr. H. Kraft

Untersuchungen von Blutwerten bei unbehandelten und behan-

delten Hunden in Hinblick auf tagesrhythmische Veränderungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Sabine Mühlbauer
aus
München

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent: Prof. Dr. H. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. D.O. Schmid

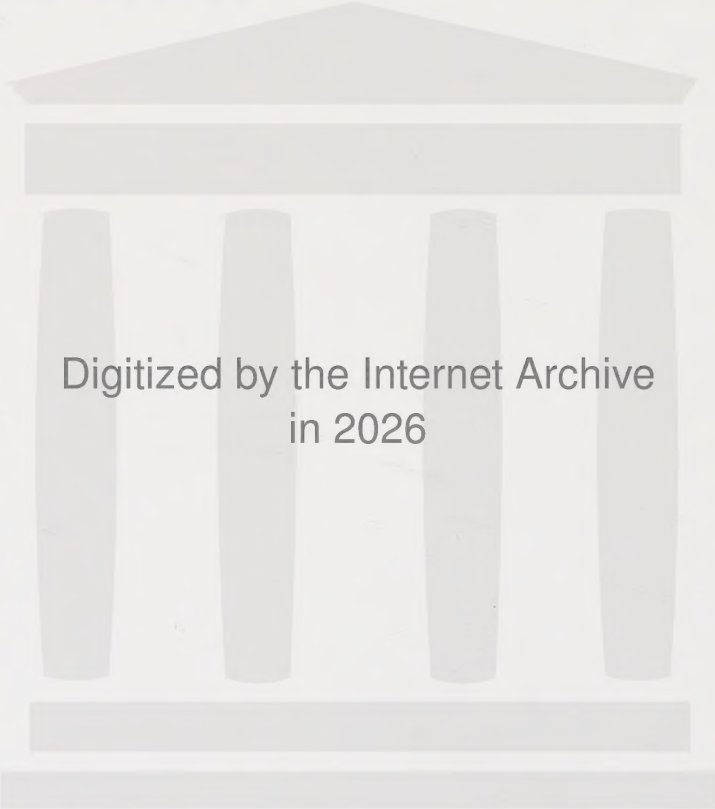
Tag der Promotion: 24. Juli 1981



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
III. Eigene Untersuchungen	18
1. Material und Methodik	18
2. Ergebnisse Tab. 2 a - 2 f	22
3. Auswertung der Ergebnisse (Mittelwert, Standardabweichung) Tab. 3 a - 3 f	34
4. Auswertung der Ergebnisse (Signifikanz) Tab. 4 a - 4 f	42
IV. Diskussion	54
V. Zusammenfassung	66
Summary	67
VI. Literaturverzeichnis	68

Meinem Mann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549007_0020

I. Einleitung

Der Einfluß von Jahreszeiten, Tageszeiten und Umwelt auf den lebenden Organismus ist schon sehr lange bekannt. Die ältesten Beobachtungen stellten die Chinesen an, wobei sich Philosophie, Astrologie und Medizin vermischten (46). In der westlichen Welt begann Authenried (6) Anfang des 19. Jahrhunderts mit regelmäßigen Beobachtungen von Funktionsänderungen in 24 Stunden bei Puls, Atmung und Temperatur des Menschen.

Seither wurden immer vielfältigere und genauere Ergebnisse gefunden, wobei die Temperaturschwankungen des Menschen im Laufe des Tages den meisten bekannt ist.

Ebenso finden Saison- und Sexualzyklus in der Medizin Beachtung und Anwendung.

Seither hat sich das Interesse an der Chronobiologie stark erhöht. Es wird immer wieder darauf hingewiesen, wie wichtig der Einfluß der Zeit auf den Organismus ist.

Auch in der Tiermedizin findet die Chronobiologie immer mehr Beachtung. Die meisten Untersuchungen in dieser Richtung wurden bisher allerdings nur an Labortieren und Rindern angestellt.

Der Sinn dieser Arbeit ist es nun, zu untersuchen, ob bei Kleintieren, insbesondere Hunden, im allgemeinen ebenfalls ein Tagesrhythmus ausgeprägt ist und inwieweit dieser dann auf medizinischem Gebiet Berücksichtigung finden muß.

II. Literatur

Der Mensch benutzt, um seine Handlungen im Lauf des Tages sinnvoll einzurichten, Uhren. So hat auch die Natur Aktion und Reaktion im Organismus nach einem rhythmischen Wechselspiel eingerichtet. Aktivität und Ruhe von Zellen waren schon früher bekannt, daß dies aber rhythmisch und nicht beliebig geschieht ist eine neuere Erkenntnis (31).

Klages (27) definiert den Rhythmus eines Organismus so, daß es sich um eine Wiederkehr von Ähnlichem, nicht von gleichem handelt. Halberg prägte weiterführend den Begriff der circadianen Rhythmik (von "circa diem" ungefähr ein Tag), da es sich bei den meisten Periodizitäten um Wiederholungen im Abstand von nur ungefähr 24 Stunden, meist 23 bis 27 Stunden handelt (24, 41).

Man könnte sich die vielen verschiedenen rhythmischen Vorgänge, die zu beobachten sind, als Uhren vorstellen, deren Stundeneinteilung von 24 Stunden verschieden sein oder genau 24 Stunden betragen kann. Diese Rhythmen laufen entweder gleichzeitig oder zueinander phasenverschoben, wie es für den Organismus sinnvoll ist.

An der Steuerung der Rhythmen sind äußerliche, exogene Faktoren maßgebend beteiligt. Diese Faktoren ermöglichen es dem Individuum seine biologischen Funktionen mit der Umwelt abzustimmen. Diese sogenannten Zeitgeber sind sehr zahlreich; da wären als Beispiel der Belichtungswechsel im Laufe des Tages und der Nacht anzuführen, der als der einflußreichste Steuerungsfaktor gilt, Temperaturschwankungen, Geräusche, beim Tier auch die Handhabung durch den Menschen wie Futtergabe, Säuberung von Käfigen usw. (2).

Man kann nun diese exogene Zeitgeber im Experiment beliebig festlegen, d.h. man kann die Umwelt von z.B. Labortieren gegenüber den örtlich, natürlichen Verhältnissen verändern und zeitlich verschieben. Damit werden endogene Rhythmen dahin-

gehend beeinflußt, daß sie zur Ortszeit verschoben ablaufen und auch kürzere und längere Periodendauer aufweisen als 24 Stunden (40). Der endogene Rhythmus allerdings ist festgelegt bzw. angeboren, und von äußeren Faktoren wie Ruhe, Bewegung, Nahrungsaufnahme oder Schlaf unabhängig; biologische rhythmische Veränderungen an sich kann man also nicht beeinflussen, nur die Periodendauer und die Phasenlage zur Ortszeit. Die Steuerung bzw. die Synchronisation mit der Umwelt geschieht mittels exogener Zeitgeber, die veränderbar sind. Können solche Zeitgeber ungehindert Einfluß nehmen, wie es unter natürlichen Bedingungen der Fall ist, so schwingen viele endogene Perioden in einer circa 24 Stunden dauernden Periodik und in der Phasenlage der Ortszeit, d.h. konform dem Tag- und Nachtwechsel. (11)

Endogene Rhythmik bedeutet eine Spontanfrequenz, sie ist von außen nicht beliebig beeinflussbar. Läßt man Mäuse bei sorgfältig überwachten, konstanten Umweltbedingungen aufwachsen, so zeigt sich auch in der dritten Generation dieser Tiere immer noch eine endogene Periodik z.B. der Bewegungsaktivität; die Periodendauer ist in diesem Fall etwas länger als 24 Stunden. Die Rhythmik des Organismus läuft nicht mit der gleichen Genauigkeit wie die Erdumdrehung. Das Tier besitzt also eine Spontanfrequenz, die nicht unbedingt mit der Erdumdrehung übereinstimmt (4).

Der endogene Charakter von Rhythmen wurde an Mäusen gezeigt, deren Bewegungsaktivität auch nach sorgfältigem Ausschluß aller äußeren Steuerfaktoren wie Temperatur- oder Hell-Dunkelwechsel noch rhythmische Schwankungen aufwies (2).

Die Frage, ob der Tagesrhythmus angeboren oder erlernt ist, wurde in zahllosen Versuchen dahingehend beantwortet, daß er wohl angeboren ist. Mäuse die mehrere Generationen von der Umwelt abgeschirmt unter konstanten Bedingungen aufwuchsen, zeigten immer wieder die gleiche freilaufende, circadiane Rhythmik der Bewegungsaktivität (41).

Wenn auch die Periodik eines Organismus sich über Generationen als konstant herausstellt, so sind doch individuelle Schwankungen zu beobachten was die Periodenlängen angeht. Diese liegen zwischen 23 und 27 Stunden. Innerhalb dieser Grenzen sind alle Periodenlängen denkbar (10, 30).

Diese individuellen Rhythmuslängen sind von Tier zu Tier verschieden, werden aber dann von dem Individuum sein Leben lang beibehalten (11). Man könnte also von jedem Menschen oder Tier ein sog. Chronogramm der jeweiligen Rhythmen der Parameter aufstellen, die zur Diagnostik wichtig sind; im Krankheitsfall kann dann eindeutig ein Abweichen von der individuellen Norm festgestellt werden. Was bei dem einen pathologisch erscheint, ist bei einem anderen vielleicht noch als physiologisch anzusehen (32).

Diese Schwankungen erschweren es natürlich im Experiment eine allgemein gültige Aussage zu treffen.

Betrachtet man die Periodendauer der einzelnen bekannten rhythmischen Vorgänge, so kann man Frequenzspektren von Millisekunden z.B. bei der Nervenaktion über Tage bis hin zu Jahren z.B. in der Saisonphysiologie beobachten.

Die schnellsten meßbaren Frequenzen stellen die der Nervenaktionen dar. Auch Flimmerepithel zeigt die Fähigkeit zum rhythmischen Agieren (23).

Geht man etwas höher in der Ordnung, so stellt man Rhythmen fest, die jedem geläufig sind; da wären Puls und Atmung zu erwähnen, die willkürlich in gewissen Grenzen beeinflussbar sind, ebenso Herz- und andere Muskelkontraktionen. Je weiter man in der Betrachtung der Organisation eines Körpers voranschreitet, von der Zelle über Zellverbände zum Organ und Organsystemen, desto komplexer sind die Vorgänge und deren Zusammenspiel.

Auch was die Periodendauer anbelangt, kann man solche von Millisekunden über Stunden bis hin zu Tagen und Monaten finden (22).

Der hinlänglich bekannte sexuelle Saisonzyklus von Tieren, der sich im Laufe des Jahres ändert, gehört ebenfalls zu solchen Beobachtungen.

Andere tagesperiodisch ablaufende physiologische Prozesse sind beim Tier beobachtet worden. Man kennt Aktivitätsrhythmen, Pigmentänderungen und Stoffwechselschwankungen. Ebenso zeigen sich bei Pflanzen, die wegen ihrer unkomplizierten Verwendung im Experiment beliebt sind, periodische Blattbewegungen, Turgor- und Wachstumsschwankungen, Sporangientleerung und vieles andere (41).

Man kann schon in der kleinsten Einheit des menschlichen oder tierischen Organismus periodische bzw. tagesrhythmisch ablaufende Prozesse feststellen. Eine Zelle vollbringt alle ihr zugeschriebenen Funktionen, allerdings ist sie nur in der Lage, diese zeitlich nacheinander zu erbringen (32).

Entsprechend dem chemisch faßbaren Parameter können auch Veränderungen der Zellmorphologie mit Hilfe des Elektronenmikroskopes festgestellt werden (30). Besonders deutlich treten topographische Veränderungen von Zellorganellen wie z.B. dem rauhen (rER) und glatten endoplasmatischen Reticulum (gER) hervor. Z.B. tritt das rER als Anhäufung zum Zeitpunkt höchster Glykogenstapelung in Erscheinung und löst sich bei vermindertem Glykogengehalt auf. Die organotopische Verteilung von Substraten und Zellorganellen wechselt beträchtlich innerhalb von 24 Stunden (32).

In einer multifunktionellen Zelle bedeutet die Aktivität des einen Funktionskreises die Ruhe eines zweiten Kreises; somit wird zunächst Substrat bereitgestellt, das der noch ruhende Mechanismus für seine Aktivität benötigt. Es wechseln sich so Phasen der Syntheseaktivität, Speicherung, Stoffausschleusung und Verwertung mit Phasen der Ruhe sinnvoll ab (31, 19).

Schon so kleine Einheiten wie DNA und RNA sind rhythmischen

Veränderungen unterworfen. Auch Kernmembranpermeabilität und Kernvolumen weisen eine Periodik auf. Somit wirkt der Kern als regulatorisches Zentrum auf untergeordnete Systeme wie Proteinstoffwechsel, andererseits wird er selbst von übergeordneter Stelle wie z.B. Hormonen gesteuert (41).

Das Leberglykogen ist ebenfalls einer Tagesperiodik unterworfen, und zwar einem Anstieg von morgens bis abends. Natürlich richtet sich die Glykogensynthese und Speicherung nach dem Nahrungsangebot; geht man aber von einer praktisch Glykogen leeren Leber aus, indem man die zu untersuchenden Tiere, in diesem Fall Mäuse, 24 Stunden hungern läßt und sie dann zu verschiedenen Zeiten tötet und deren Leber untersucht, so kann man einen Rhythmus des Leberglykogens feststellen (25).

Mayersbach (31) hat ebenfalls einen Rhythmus des Leberglykogens bei Mäusen gefunden und zwar einen Anstieg während des Tages zum Abend hin.

Man könnte aus den beobachteten Rhythmen von Zellen, Zellorganellen und Substraten der Leber folgern, daß es möglicherweise für den Gastroenterologen von Bedeutung ist, den Zeitpunkt der Probeentnahme in die Beurteilung von Befunden mit einzubeziehen, da sich im Elektronenmikroskop die Topographie einer Zelle entsprechend den einzelnen Tageszeiten unterschiedlich darstellt (31).

Aufgrund von Beobachtungen beim Menschen stellte Goldeck (18) Versuche mit Tieren an, ob auch hier eine periodische Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Erythropoese besteht. Bei der Ratte wurden hierbei Retikulozytenschwankungen in Form einer biphasischen Kurve gefunden mit einem abendlichen Hauptmaximum; im Blut treten in den Morgenstunden die Retikulozyten vermehrt auf.

Auch der Bilirubinspiegel beim Menschen zeigte bei gesunden wie bei hungernden Personen einen ausgeprägten Rhythmus; der Wert sinkt nach dem morgendlichen Höchstpunkt bis 16 Uhr ab,

steigt kurz an und fällt zur Nacht wieder (7, 9).

Unshelm (50) stellte bei klinisch gesunden Kühen ein morgendliches Maximum der Erythrozytenzahl abfallend bis zum abendlichen Minimum mit einem kleinen peak um 14 Uhr fest. Bei seiner Untersuchung fand er den größten Einfluß auf die Rhythmik durch individuelle Faktoren gegeben. Berger (8) dagegen konnte bei Mäusen keinen signifikanten Circadianrhythmus der Erythrozyten beobachten.

Bei Leukozytenzählungen bei Mäusen fand Berger (8) ein Maximum am Vormittag und um 19 Uhr 30 ein Minimum.

Conroy (14) bemerkte einen peak der Leukozyten beim Menschen am Nachmittag mit einem anschließenden Abfall zur Nacht hin. Beim weißen Blutbild wurden ebenso Schwankungen der Eosinophilen (14, 15, 8), der Lymphozyten (8, 14) und der Neutrophilen (8, 14) bei Mensch und Maus festgestellt.

Als ein weiterer Blutparameter, der einer diurnalen Periodik unterworfen ist, wäre das Hämoglobin zu nennen. Es zeigt beim Rind ein Maximum um 8 Uhr morgens und ein Minimum um 18 Uhr (50).

Diesen Verlauf konnte auch Conroy (14) und Stamm (46) beim Menschen beobachten.

Die Ergebnisse aus Untersuchungen des Hämatokrit beim Rind ergaben ebenfalls einen Abfall der Werte zwischen 8 Uhr morgens und 18 Uhr abends (50).

Aus diesen Untersuchungen ist ersichtlich, daß die Rhythmen verschiedener Parameter wie Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit gleichlaufende Tendenzen zeigen, und somit die Vermutung nahe liegt, daß sie von übergeordneter Stelle synchronisiert sind.

Die Aktivität des Enzyms Glutamatoxalattransaminase (GOT) ist auch eine Periodik im Laufe des Tages unterworfen.

Conroy (14) fand ein abendliches Maximum um 18 Uhr 45, während Mayersbach (31) bei Mäusen in der Leberzelle einen Anstieg der GOT zum Abend hin verzeichnete, im Blut aber einen

kontroversen Verlauf der Enzymaktivität.

Ein wesentlich komplexeres, rhythmisches Geschehen ist die Bewegungsaktivität von Mäusen und Ratten. Sie besitzt eine starke endogene Fixierung, und wird hauptsächlich von Hell-Dunkelwechsel beeinflusst. In der Dunkelphase sind die Ratten besonders aktiv, wobei ein Haupt- und Nebenmaximum feststellbar ist (40). Dieser Parameter wurde bei vielen Experimenten verwendet, da er eine gut meßbare Größe darstellt. Speziell für Versuche zur Phasenverschiebung bis zur Inversion von Tagesrhythmen ist die Bewegungsaktivität nutzbar.

Man kann einen Circadianrhythmus, der parallel der Ortszeit abläuft, von dieser willkürlich verschieben; d.h. wenn man z.B. den Belichtungswechsel phasenverschoben zur Umwelt einsetzt und dann konstant hält, so folgen die Rhythmen, die von exogenen Faktoren gesteuert werden, der neuen Zeiteinteilung (2). Diese sogenannte Phasenverschiebung kann man auch um 180 Grad erreichen, was dann als Inversion bezeichnet wird.

Holmgreen und Swensson (24) zeigten an Ratten, die einer Inversion des Belichtungswechsels unterworfen waren, daß die Umstellung der Bewegungsaktivität auf den neuen Rhythmus innerhalb von 10 Tagen vollzogen wurde. Nach Herstellen der ursprünglichen Umweltbedingungen, d.h. auf die Ortszeit, folgte der Parameter "Aktivität" wieder der neuen Situation nach. Das bedeutet, daß sogenannte exogene Zeitgeber wie der Hell-Dunkelwechsel einen Einfluß auf den endogenen Rhythmus haben. Der Rhythmus selbst bleibt erhalten, nur die Korrelation zur Umwelt wird von außen gesteuert (4).

Das beweist auch folgender Versuch von Nothdurft (40). Während Dauerdunkel oder Dauerhell lief der Aktivitätsrhythmus von Mäusen unverändert weiter. Nur die Periodendauer verlängerte sich bei Dauerhell und verkürzte sich bei Dauerdunkel auf 22 bzw. 27 Stunden. Bei Herstellen des ursprünglichen Hell-Dunkelwechsels kehrte die Aktivität der Mäuse zur Aus-

gangsperiodik zurück.

Wird der Zeitgeber wie Temperatur oder Belichtung entgegen der natürlichen Periodik eines Organismus verschoben (im Tierversuch oder Reisen entlang den Breitengraden), so folgt die endogene Periodik nicht unmittelbar der veränderten Umwelt, sondern mit Verzögerung von mehreren Stunden oder Tagen. Der zentrale Rhythmus ist also träge oder sogar unveränderlich, einzelne Parameter können sich schneller anpassen (2).

Bei Nachtarbeitern lassen sich einzelne Rhythmen verschieden schnell, manche gar nicht, auf einen inversen Hell-Dunkelzyklus umstellen; z.B. ist der Schlafrythmus schnell auf eine veränderte Phasenlage eingespielt, das Organ Leber aber folgt der ursprünglichen Rhythmik unverändert. Die Schwierigkeit dieser Menschen liegt darin, daß die exogenen, psychisch-soziologischen Zeitgeber bestehen bleiben, und der Körper damit eine Desynchronisation erfährt, worunter Gesundheit und Wohlbefinden leiden können (12).

Man kann auch mittels Pharmaka auf einen Rhythmus Einfluß nehmen; so erzielten Goldeck und Siegel (19) mittels sympathisch und parasympathisch wirksamen Reizstoffen eine Abweichung der Retikulozytenschwankung von der physiologischen Kurve. Nach Abbrechen der Behandlung setzte sich der endogene Rhythmus früher oder später wieder durch.

Die Liste von Möglichkeiten der Beeinflussung von Tagesrhythmen verschiedenster Meßgrößen ließe sich noch fortsetzen (2, 11, 14, 15, 24, 25, 31, 40, 51).

Die Steuerung von Einzelaktivitäten in der Zelle erfolgt durch übergeordnete Mechanismen, sodaß die vielen Funktionen sinnvoll aufeinander abgestimmt sind. Die Trennung zwischen gesteuerten und steuernden Vorgängen ist nicht eindeutig festzustellen (11).

So nimmt Goldeck (19) eine vegetative Steuerung der Blutretikulozyten an.

Weiterhin erfolgt eine Steuerung bei höheren Organismen auch über Hormone und Nervenzellen.

Bei Spatzen war im Pinealorgan und in den Aktivitäten der N-Acetyl-transferase nach Ausschluß exogener Zeitgeber noch ein Rhythmus festzustellen, was auf eine endogene Fixierung dieser Rhythmen schließen läßt. (41)

Auch Hormone regulieren vielerorts die Enzymaktivitäten im Körper, und synchronisieren sie untereinander. Die Hormonproduktion selbst kann wiederum über Nervenbahnen stimuliert oder gehemmt werden.

Daß im Organismus einzelne Rhythmen auch unabhängig ablaufen können, zeigte Bünning (11) mit folgendem Versuch. Er registrierte an isolierten Körperteilen tagesperiodische Schwankungen; sogar in isolierten Geweben und Gewebekulturen von Pflanzen konnte er Wachstums- und Stoffwechselveränderungen beobachten. Verschiedene Organe können also eine gewisse Autonomie in der Periodik besitzen. So sind Schwankungen von Temperatur, Wachzustand und Muskeltätigkeit des Menschen nicht voneinander abhängig, sondern nebeneinander laufende, korrelierte Erscheinungen (1).

Die Steuerung und Synchronisation von biologischen Vorgängen können endogen und/oder exogen durch sogenannte Zeitgeber erfolgen. So richtet sich beim Tier die Phasenlage von Rhythmen zum Teil nach Zeitgebern, die das steuernde Zentrum über die Sinnesorgane erreichen wie der Hell-Dunkelwechsel. Es folgt unbewußt der Umwelt vor allem dem Menschen, der mittels der Handhabung des Tieres, wie Füttern und Spazierengehen, steuernden Einfluß auf die periodischen Vorgänge nimmt, während der Mensch seine Umwelt in gewissen Grenzen selbst gestalten kann (2, 23).

Die Synchronisation im Körper selbst und mit der Umwelt gewährleistet ein gesundes, ausgewogenes Funktionieren des gesamten Organismus. Einzelne Organe arbeiten phasenverschoben zueinander, beeinflussen sich gegenseitig und unterliegen

einer zentralen Steuerung (12).

Man muß bei Experimenten, die sich mit der Beeinflussung biologischer Rhythmen beschäftigen, alle exogenen Zeitgeber sicher ausschalten. Erhält das Versuchstier auch nur für Sekunden einen bekannten Reiz, so kann es seine ursprüngliche, an die Ortszeit gebundene Phasenlage beibehalten (12). Deshalb ist der Mensch ein ungeeignetes Objekt für solche Versuche, da er durch die Fähigkeit des Bewußtseins mit der ursprünglichen Periodik und deren Zeitgeber verbunden bleibt (2).

Bei früheren Experimenten mit Menschen, die keine befriedigenden Ergebnisse erzielten, wirkten auf die Versuchspersonen exogene Zeitgeber, z.B. die Uhrzeit, ein. Diese nahmen auf den Versuchsablauf störenden Einfluß. Damit wäre auch zu erklären, warum manche Versuchsergebnisse nicht reproduzierbar waren.

Im Dauerlicht ist für eine Pflanze ein einziger synchronisierender Reiz nur einmal pro Woche ausreichend, um ihre gewohnte physiologische Blütenentfaltung störungsfrei zu vollziehen. Extreme Temperaturerhöhung hat die gleiche Reaktion zur Folge wie Lichtintensitätssteigerung bei einer solchen Versuchsanordnung (12).

Ein hoher Selektionswert liegt in der Synchronisation von artspezifischen und individuellen Vorgängen mit der biologischen und geophysikalischen Umwelt. Das Zusammenspiel von Geschlechtspartnern einer Art, von Räuber und Beute, von Wirt und Parasit folgt einem rhythmischen Ordnungsprinzip (41).

Wo eine biologische Periodik keinen Selektionswert besitzt, z.B. bei Tieren, die in Höhlen oder arktischen Regionen leben, können endogene Rhythmen undeutlich werden, mehr oder weniger fehlen, oder von anderen Rhythmen überdeckt werden (41). Die abgeschlossene Folge einst wirksamer Selektion, die sich nach dem Wechsel von günstigen und ungünstigen Le-

bensbedingungen richtet, wird deutlich beim Winterschlaf des Igels oder dem Fortpflanzungsgeschehen bei Wildtieren (4, 8).

Als ein weiteres Beispiel wäre der Ovarialzyklus des weiblichen Individuums anzuführen; der Zeitpunkt der Ovulation wird bestimmt von zwei gegeneinander phasenverschoben ablaufenden Rhythmen der FSH- und LH-Hormonkonzentration und zeitlicher Abstimmung mit der Entwicklung der Uterusschleimhaut. Die Hormonproduktion selbst wird wiederum von übergeordneten Zentren gesteuert.

Bei *Drosophila* z.B. ist das Fortpflanzungsgeschehen auf eine bestimmte, für diese Art günstige Tageszeit beschränkt ebenso wie die Eiablage (41).

Im vegetativen Geschehen stellt also ein mehrphasisches, ausgesprochen rhythmisches Reagieren das grundlegende, funktionelle Verhalten dar (51).

Man kann von der Zelle und Zellkern anfangen zeitlich immer weiträumigere Ordnungsprinzipien finden, von Millisekunden über Tage und Monate bis hin zu Jahren. Die saisonale Rhythmik ist auch dem geläufig, der sich nicht eingehend mit der Chronobiologie beschäftigt hat. Besonders der Geschlechtszyklus ist einer Circumannualen Periodik unterworfen. Seuchen scheinen ebenso einem Jahresrhythmus zu unterliegen, wobei zwischen echten Saisonkrankheiten, die immer in den selben Monaten auftreten, und Pseudosaisonkrankheiten, die nur mittelbar und scheinbar mit der Jahreszeit zusammenhängen, unterschieden werden kann. Die Steuerung erfolgt unter anderem durch geomedizinische und klimatische Faktoren sowie soziologische Gegebenheiten. Im Rahmen der Seuchenlehre wurde eine Zeiteinteilung mit noch größeren Intervallen beobachtet. Daß manche Seuchen im Abstand von Jahren immer wieder auftreten, wird einmal in endogenen Ursachen der Erregerpopulation gesehen wie z.B. genetische Veränderungen oder Selektion, zum anderen in Veränderungen in

der Wirtspopulation, hygienischen und immunprophylaktischen Maßnahmen oder geschichtlichen Ereignissen (42).

Mayersbach (35) sieht in den jahreszeitlichen Unterschieden der biologischen Periodik die Ursache, daß manche Experimente nicht reproduzierbar waren. Er zieht daraus den Schluß, daß jede Aufzeichnung von chronobiologischen Vorgängen Angaben über die Jahreszeiten enthalten sollte. In der toxikologischen Testung von Medikamenten wurden große Streubreiten gefunden, was mit der zeitlichen Periodik der Sensibilität von Organen und Zellen zu erklären wäre (20, 32).

So stellte Mayersbach (34) fest, daß bei Gaben von identischen Dosen E 605, die Ratten zu verschiedenen Jahreszeiten verabfolgt wurden, die Mortalitätsrate schwankte, und zwar die höchste Rate im Sommer und die niedrigste im Herbst. Auch physiologische Größen wie Gewichtszunahme bei Ratten unterliegen jahreszeitlichen Veränderungen. Es wurden im Mai die größten Zunahmen, im Herbst die niedrigsten beobachtet. So zeigten auch die Enzyme GOT und GPT die höchste Aktivität im November und Januar, die niedrigste im August und September (32). Die Abweichungen der Kurven betreffen den 24 Stunden-Mittelwert, die Amplitudengröße und die Phasenlage der Perioden.

Eine länger andauernde Störung von so fein abgestimmten Rhythmen im Organismus muß zwangsläufig mehr oder weniger stark ausgeprägte Krankheitserscheinungen nach sich ziehen, zumindest gibt es Spannungszustände, die sich beim Menschen in Unruhe, Schlafstörungen und Erhöhung der Pulsfrequenz äußern (41).

Wenn übergeordnete Zentren gestört werden, z.B. bei Gehirn- oder Schilddrüsentumoren, wurden Abweichungen vom 24 Stundenrhythmus bis zu 20 Tagen gefunden. Auch das Magengeschwür des Menschen ist z.T. auf gestörte Phasenrelation der Produktion von Magensalzsäure und Nahrungsaufnahme zurückzuführen (12).

In einem anderen Experiment isolierte man ein Ganglion von *Periplaneta* und pflanzte es einem zweiten ein, das einen um 12 Stunden phasenverschobenen Lebensrhythmus zum ersten be-
saß; die Inplantation führte zum Tumor im zweiten Indivi-
duum. Beim nächsten Versuch hatten beide den gleichen circa-
dianen Rhythmus; hier hatte die Transplantation keine patho-
logischen Prozesse zur Folge (12).

Nicht nur das Auftreten von Krankheiten, auch mancher Krank-
heitsverlauf unterliegt einem rhythmischen Ordnungsprinzip.
So sind z.B. Asthmaanfälle des Menschen um Mitternacht aus
tiefstem Schlaf heraus am häufigsten zu beobachten. Man er-
klärt sich dieses Phänomen damit, daß nachts das Herz eine
verminderte Leistung erbringt und das krankhafte Lungenödem
verstärkt wird, was wiederum den Anfall auslöst (29).

Beim Diabetespatienten kann die Tagesperiodik des Blut-
zuckerspiegels das Bild beherrschen, und läßt eine Insulin-
behandlung unabhängig von den Mahlzeiten möglicherweise
sinnvoll erscheinen (29).

An Epilepsie erkrankte Menschen kann man in 3 Gruppen unter-
teilen: solche, die hauptsächlich nachts, solche, die haupt-
sächlich tags, und solche, die sowohl tags als auch nachts
Anfälle zeigen. Beim Versuch Menschen mit hauptsächlich
nächtlichen Anfällen 1 Stunde später zu Bett gehen zu las-
sen, zeigte sich, daß die Anfälle 1 Stunde später als ge-
wohnt auftraten (14).

Solche Rhythmen wurden auch bei allergischen Reaktionen auf
Penicillin oder Wohnungsstaub beobachtet. Die Empfindlich-
keit gegenüber Röntgenstrahlen ist ebenso einer Rhythmik un-
terworfen; dies fand man bei Ganzkörperbestrahlung von Rat-
ten, Mäusen und auch *Drosophila*, wobei die höchste Mortali-
tät auftrat, wenn die Bestrahlung während der Maxima der Be-
wegungsaktivität erfolgte (41).

Selbst Tumore zeigen einen circadianen Rhythmus ihrer Mito-

serate, und zwar mit einem Maximum am Vormittag und mit zwei Minima um 13 Uhr und um 2 Uhr (20).

So ist auch die Reaktion des Körpers auf Gifte und Medikamente einer tagesperiodischen Schwankung unterworfen. Am anschaulichsten sind circadiane Toxizitätsuntersuchungen. Verabreicht man Versuchstieren zu verschiedenen Tageszeiten identische Dosen eines Pharmakons, so erzielt man unterschiedliche Mortalitätsraten. 190 mg/kg Phenobarbital mittags verabreicht, hatte das Absterben aller behandelten Ratten zur Folge, während die gleiche Dosis um Mitternacht gegeben nicht ein einziges Tier tötete. Genau entgegengesetzt dazu verläuft die Empfindlichkeitskurve von Ratten gegenüber der Applikation von Nikotin (34).

Mottram (37) beobachtete nach Hautpinselung mit Benzpyren in der Nacht bei Mäusen eine höhere Tumorrates als nach wiederholter Applikation am Tag.

Hauss et al. (21) nahm an Mäusen, die mit Leukämievirus inokuliert worden waren, eine Zytostatikatherapie vor, die dem Circadiansystem angepaßt war; d.h. er verabreichte das Medikament in mehreren, verschieden großen Dosen zu bestimmten Tageszeiten. Die Überlebenszeit so behandelter Tiere war um 60 % gesteigert worden gegenüber dem sogenannten Skippermodell, das täglich acht mal gleich große Dosen Pharmakon vorsieht. Es sind also bei Verabreichung höchster Dosen zum Zeitpunkt vorher ermittelter geringster Medikamentenempfindlichkeit bei gesunden Tieren und Verabreichung niedrigster Dosen zum Zeitpunkt höchster toxischer Sensibilität optimale Ergebnisse zu erzielen.

Deutliche Erfolge wurden auch mit einer tagesrhythmisch angepaßten Antihistamingabe bei symptomatischer Allergietherapie des Menschen erzielt. Die optimale therapeutische Wirkung für den Tag erreichte man bei Gaben von 1/3 üblicher Tagesdosis um Mitternacht, dem Zeitpunkt, an dem Nichtallergiker die höchste Medikamentenempfindlichkeit zeigen (33).

Die unterschiedliche Wirkung von Pharmaka auf den Organismus ist mit den verschiedenen Aktivitätszuständen von Zellen, Entgiftungsvorgängen und unterschiedlicher Sensibilität zu erklären (34).

Toxizitätsrhythmen sind nicht nur im Laufe des Tages zu erkennen, sondern auch im Laufe des Jahres. In verschiedenen Monaten wurden gleiche Dosen E 605 verabreicht. Die höchste Mortalitätsrate war im Sommer, die niedrigste im Herbst zu beobachten. Es gibt allerdings für jedes Pharmakon einen speziellen Empfindlichkeitsrhythmus, man kann nicht die Wirkung aller Medikamente oder Gifte auf einen gemeinsamen Nenner bringen (34).

Betrachtet man andere Einflüsse auf die circadiane Periodik, so sind was das Alter der Individuen angeht keine tiefgreifenden Veränderungen der Perioden festzustellen. Lediglich die Amplitude einer Kurve ist betroffen, sie wird mit zunehmenden Alter flacher (18).

Ein Unterschied hinsichtlich der biologischen Rhythmik einzelner Parameter zwischen männlichen und weiblichen Individuen wurden nicht gefunden. So zeigten Ratten bei der Leberesterase- und Leberglykogenkurve im Lauf des Tages keinen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Tieren. Die Amplitude der weiblichen Individuen war lediglich flacher (30). Auch Versuche mit Affen zeigten bei der Untersuchung von circadianen Körpertemperaturschwankungen keine geschlechtlichen Unterschiede (2). Der Tagesrhythmus der Leukozytenzahl ist für männliche und weibliche Tiere ungefähr gleich (8).

Normalwerte

Autoren	Dürr u. W. Kraft (16)	H. Kraft (28)	Niemand (38)	Scheunert (45)
Erythrozyten Mio./mm ³	5,5-7,5	5,5-8	5,5-7,5	5,5-8
Leukozyten Tausend/mm ³	6-12	10	8-12	8-18
Hämoglobin g/100 ml	15-19,5	12-18	15-16	11-18
Hämatokrit Vol. %	44-52	---	46-54	37-55
GOT mU/ml	bis 20	15	5-20	---
GPT mU/ml	bis 20	10	5-20	---

III. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik

Zur Untersuchung kamen 51 Hunde unterschiedlichen Geschlechts, Alters, Rasse und Anamnese aus dem laufenden Klientel der Medizinischen Tierklinik der Universität München von November 1979 bis April 1980. Die Proben wurden im Rahmen des normalen Klinikbetriebes genommen. Die Tiere wurden ein- bis zweimal pro Tag in den Auslauf gelassen, bekamen einmal am Tag Futter (gekochtes Fleisch und Reis), in der Regel nach der Behandlung, und Wasser ad libidum. Tageslicht hatte ungehindert Zutritt, künstliches Licht wurde nur verwendet, wenn es zur Arbeit erforderlich war.

Die Behandlung der Tiere erfolgte mit wenigen Ausnahmen vormittags zwischen 8 Uhr und 11 Uhr. Im Rahmen einiger Therapien wurden manche Tiere mittags und/oder abends nochmals behandelt.

Das Alter der Tiere lag zwischen einigen Monaten und 11 Jahren; 5 Tiere waren unter 1 Jahr, 42 zwischen 1 und 8 Jahren und 4 über 8 bis 11 Jahren.

Es wurden aus technischen Gründen ungefähr gleich große Tiere ausgewählt, etwa in der Größe eines Schäferhundes. Darunter waren 13 Schäferhunde und Schäfermischlinge, 8 Boxer und Boxermischlinge, 5 Setter, je 2 Foxterrier, Greyhound, Bernhardiner, Spaniel, Pudeln, Münsterländer, Neufundländer, weiterhin je ein Airdale, Bobtail, Pointer, Rottweiler, Schnauzer, Bracke, DLH, Labrador und 3 DKH.

Dieses Tiermaterial wurde in 22 unbehandelte und 29 behandelte Hunde unterteilt. Von den 22 unbehandelten Tieren waren 7 ohne jeglichen Medikamente, die übrigen 15 wurden als unbehandelt gewertet aus folgenden Gründen: Diese Hunde litten an Otitis, Ekzemen, Herzinsuffizienz, Verstopfung, Tonsillitis, und wurden mit Medikamenten behandelt wie Salicyl-

öl, Jodglycerin, Ichtyolsalbe, Penatenöl, Panolog, Panotile, Scheriproct und Lotagen äußerlich; per os wurde Paraffinöl, Phosphalugel, Primavitan, Tannalbin verabreicht und parenteral Lanitop und Rhythmochin.

Die erforderlichen Blutparameter sind kurz nach der stationären Aufnahme in die Klinik und kurz nach Beginn der Therapie untersucht worden. Es kann also unterstellt werden, daß die verwendeten Medikamente keinen Einfluß auf die zu untersuchenden Laborwerte nahmen, da in der Literatur (17, 21) keine Hinweise auf Beeinflussung von Blutparametern durch die verwendeten Pharmaka gefunden wurden. Deshalb sind diese Tiere in die Gruppe der unbehandelten Hunde aufgenommen worden.

Weiterhin wurde zwischen 24 männlichen und 27 weiblichen Hunden unterschieden.

Von jedem Tier sind die 6 Parameter Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und die Enzymaktivitäten von GOT und GPT untersucht worden, und zwar jeweils um 8, 12, 14, 16, 19 und 21 Uhr. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 a - 2 f zusammengefaßt.

Blutentnahme:

Die Blutentnahme erfolgte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je dreimal und zwar so, daß zwischen den einzelnen Abnahmen ein Zeitabstand von 3 bis 4 Stunden eingehalten wurde. So entstand ein Tagesprofil mit den Abnahmezeiten 8, 12, 14, 16, 19 und 21 Uhr.

Das Blut wurde mittels Einmalkanülen der Firma Braun Melsungen (0,90 x 38 mm) aus der gestauten Vena cephalica antebra- chii entnommen, in ein Paraffinschälchen für die Verwendung von Frischblut einerseits und in ein gläsernes Reagenzglas für die Serumgewinnung andererseits aufgefangen und sofort verarbeitet.

Die Hunde waren keiner größeren Zwangsmaßnahme unterworfen. Das Blut wurde unverzüglich untersucht.

Methodik der Laboruntersuchungen

Erythrozyten und Leukozyten: Die Bestimmung der absoluten Erythrozytenzahl (10^6 pro cmm) und der Leukozytenzahl (10^3 pro cmm) erfolgte nach den im medizinischen Labor üblichen Methoden (26, 44).

Hämoglobin: Das Hämoglobin (g pro 100 ml) wurde photometrisch mit der Zyan-Hämiglobinmethode mit Filter Hg 546 nm untersucht.

Hämatokrit: Der Hämatokritwert (%) wurde nach der Mikromethode in einer Hettich-Hämatokrit Zentrifuge bestimmt.

Die Enzymaktivitäten von GOT und GPT wurden aus dem Serum bestimmt. Es kamen Mikroteste der Firma Boehringer Mannheim zur Anwendung. Die Kontrolle erfolgte mit Precinorm^R derselben Firma. Verwendet wurde ein Eppendorffphotometer 1101 M mit Filter Hg 365 nm mit Substratrechner SR 734, Vogel Kinetik Rechner R 704 und Schreiber DD 376.

Statistische Methoden

a. Ergebnisse:

Es wurden folgende statistische Werte ermittelt:

- der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$
- die zu den jeweiligen Mittelwerten gehörende Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts $s_{\bar{x}} = \frac{s}{n}$

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 a bis 3 f aufgeführt.

b. Auswertung der Ergebnisse:

Die statistische Auswertung der Versuche wurde mit Hilfe des folgenden Verfahrens vorgenommen:

- Vergleich zweier Stichproben mittels des Paartestes

$$t_b = \frac{\bar{d}}{s_d} = \frac{\left(\frac{\sum d_i}{n} \right)}{\sqrt{\frac{\sum d_i^2 - (\sum d_i)^2 / n}{n(n-1)}}}$$

Freiheitsgrad $FG = n - 1$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde einer Tabelle der Studentverteilung (40) entnommen.

Signifikanzen über 5 % wurden nicht mehr in die Auswertung aufgenommen.

Der Paartest sagt aus, ob der Unterschied zweier Stichproben zufällig oder überzufällig, d.h. signifikant ist.

Die Auswertung der Ergebnisse ist in den Tabellen 4 a bis 4 f aufgeführt.

2. Ergebnisse

Tab. 2 a Erythrozytenwerte von 51 Hunden

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich

w = weiblich

Uhrzeit	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	9,0	8,6	8,0	7,5	6,3	5,9
u m	6,7	7,8	7,4	6,4	6,4	5,7
u m	6,8	7,0	7,1	6,8	6,1	5,5
u m	5,8	4,8	5,7	5,6	6,0	6,0
u m	6,2	6,5	5,5	5,9	5,5	5,5
u m	6,2	6,3	6,4	8,0	6,7	6,9
u m	7,1	7,1	6,2	6,0	6,1	5,8
u m	6,6	7,0	6,1	7,2	6,1	6,7
u m	6,3	6,5	5,6	6,8	5,5	5,8
u m	7,8	6,3	5,9	6,3	6,1	6,4
u w	5,1	5,8	5,4	5,2	5,6	6,0
u w	6,6	7,3	6,6	7,3	6,6	6,6
u w	6,2	6,7	5,8	7,1	6,6	7,0
u w	8,2	7,2	7,1	6,1	6,1	6,8
u w	4,2	3,6	3,8	4,3	3,1	3,8
u w	7,1	6,9	6,9	6,7	7,0	6,5
u w	6,6	7,0	5,8	8,9	6,8	6,3
u w	6,5	5,1	6,0	5,1	5,4	4,8
u w	6,3	6,1	6,4	6,2	7,3	5,7
u w	8,6	8,3	7,4	11,4	6,8	6,6
u w	6,2	5,9	6,2	6,2	5,8	6,2
u w	4,9	4,1	5,6	5,7	5,4	4,7
b m	5,4	5,4	5,6	6,4	4,9	5,8
b m	6,0	5,0	5,1	5,5	5,4	5,4
b m	6,3	3,8	6,7	7,3	6,0	6,7

Tab. 2 a Erythrozytenwerte Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b m	5,5	5,5	5,9	6,1	5,4	5,5
b m	5,6	6,2	5,7	7,2	6,8	6,1
b m	6,2	5,4	6,1	7,0	5,8	6,3
b m	5,0	5,1	4,9	5,8	5,0	4,7
b m	6,3	5,9	5,6	7,2	7,0	6,0
b m	4,9	4,5	4,7	5,2	4,7	4,5
b m	5,5	5,5	5,4	5,5	7,3	5,1
b m	5,9	6,5	6,0	7,3	6,0	6,7
b m	7,4	6,9	6,7	7,1	6,4	6,6
b m	3,1	3,0	3,5	3,4	3,9	2,9
b m	6,8	6,4	6,6	6,1	6,4	6,2
b w	5,1	6,0	5,2	4,7	4,4	5,0
b w	7,7	6,7	6,1	7,1	7,1	6,8
b w	4,8	4,8	4,4	5,5	5,5	4,7
b w	7,3	6,4	6,1	6,8	6,8	7,0
b w	6,3	6,7	5,1	7,3	6,7	5,8
b w	6,6	5,8	5,2	7,0	6,6	6,3
b w	6,3	6,0	6,5	6,5	6,1	6,7
b w	6,0	5,1	5,1	5,9	5,1	5,9
b w	6,3	6,4	6,3	6,8	6,6	6,6
b w	4,3	2,8	4,1	2,8	3,9	3,3
b w	5,1	5,2	5,6	5,5	5,4	6,1
b w	7,7	6,8	6,7	6,1	6,8	6,3
b w	5,0	4,3	5,6	4,8	5,0	4,8
b w	4,2	6,4	5,8	6,7	6,4	5,5
b w	8,2	7,1	7,7	7,8	7,6	7,9

Tab. 2 b Leukozytenwerte von 51 Hunden

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich
w = weiblich

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	5600	6300	5800	8700	8800	7200
u m	8200	4450	10900	10100	9500	8000
u m	9400	9700	7450	6800	8550	3100
u m	6800	11550	9750	5300	7750	9450
u m	12600	10800	8500	14800	13850	13400
u m	4550	5050	4900	5010	5035	4000
u m	3750	6050	5550	5900	8000	4600
u m	7250	9800	9200	7050	7700	10200
u m	5900	6400	7600	5500	8600	6900
u m	11800	11700	7000	13550	11600	11050
u w	12000	10900	10900	11000	8800	6200
u w	7600	5150	6050	6100	7450	9400
u w	11250	16600	14200	14150	14250	14500
u w	6800	6800	6300	9100	8700	10100
u w	3100	5600	5350	6900	5150	5300
u w	7650	13000	8750	8200	6400	9050
u w	4800	6300	6500	7850	4700	5800
u w	5500	4400	3800	10700	10600	9400
u w	11500	13000	14200	14100	16000	12900
u w	26000	28200	21000	20400	30000	30100
u w	3250	4300	5400	5800	8050	6600
u w	7200	11500	9500	8800	6900	12800
b m	9900	10600	6500	5600	6100	10100
b m	7150	9150	7500	8500	8700	8350
b m	11300	11600	10100	10000	11400	12100
b m	6900	7500	8400	8400	8200	10300
b m	20300	22800	22800	13050	15950	12750

Tab. 2 b Leukozyten Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b m	8800	10200	8500	10800	11200	9900
b m	7700	11400	13000	9100	6800	9650
b m	12300	11450	14100	13300	11550	13950
b m	10200	16450	11200	10600	6350	9400
b m	10100	13250	10350	9650	8750	9700
b m	20100	10600	10700	11500	20750	19900
b m	5900	5800	7500	6200	6200	5800
b m	11200	6400	6300	12100	10800	12400
b m	23300	14800	11400	15800	19250	16200
b w	6000	7000	5900	5900	6200	7300
b w	5400	5600	4200	8700	7800	7800
b w	7050	5050	5650	4700	7350	6300
b w	8000	10500	6600	5600	7100	7400
b w	12300	10700	7500	11450	10100	13250
b w	9200	12250	12250	15350	15300	16300
b w	10000	10200	10800	3300	6300	7900
b w	3800	6500	7700	7600	6100	7350
b w	11900	9750	9800	12350	14000	16450
b w	3500	4550	4150	4050	4350	8200
b w	10000	13200	9400	12700	10200	11400
b w	10000	8100	8700	7800	8000	7800
b w	8900	10350	11950	12250		14300
b w	7300	6900	7600	10000	12300	12000
b w	13500	11400	7400	6300	10600	10400

Tab. 2 c Hämoglobingehalt im Blut von 51 Hunden

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich w = weiblich

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	17,7	16,9	15,7	16,9	17,9	17,4
u m	16,7	16,1	16,5	14,4	16,1	16,3
u m	15,6	15,5	16,1	15,9	16,9	16,6
u m	17,7	17,5	17,6	17,4	16,4	15,1
u m	16,5	16,8	16,2	18,1	16,8	16,3
u m	14,4	16,0	16,8	11,6	15,6	16,8
u m	13,8	13,9	13,8	13,3	13,2	13,7
u m	18,1	18,2	16,7	17,7	17,0	16,7
u m	14,4	15,2	14,5	15,9	14,6	14,4
u m	14,2	15,2	14,3	15,2	14,7	14,2
u w	20,0	18,6	18,4	17,7	17,2	16,2
u w	18,1	14,1	16,5	13,8	16,4	16,1
u w	17,7	17,9	17,4	17,9	17,5	18,0
u w	11,6	10,1	10,0	11,2	11,2	10,8
u w	14,9	15,1	16,0	15,5	15,2	14,8
u w	18,7	18,6	18,4	18,7	18,0	18,0
u w	16,9	18,3	16,2	16,7	16,7	16,7
u w	14,9	14,5	14,1	14,5	14,4	10,1
u w	16,7	17,1	17,5	16,7	16,2	16,0
u w	20,8	17,3	18,1	17,8	17,3	17,4
u w	19,2	17,7	17,5	18,4	15,1	17,4
u w	18,9	18,0	17,8	18,4	17,7	18,6
b m	18,4	17,5	14,4	17,7	16,3	17,7
b m	12,4	12,5	13,1	12,6	12,9	12,7
b m	13,4	14,7	12,7	14,6	13,8	13,3
b m	15,0	12,6	14,3	13,8	13,3	13,0
b m	16,3	14,9	15,2	14,6	14,4	12,8
b m	13,6	13,7	13,5	13,6	14,5	12,7

Tab. 2 c Hämoglobinwerte Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b m	16,6	15,9	16,1	16,7	16,3	15,8
b m	11,6	12,2	12,3	12,5	12,6	13,1
b m	17,5	16,8	16,2	18,1	16,8	16,3
b m	8,6	8,6	8,3	8,9	9,1	7,7
b m	15,1	16,0	16,0	14,9	23,1	15,7
b m	13,0	12,5	12,6	13,6	12,4	12,0
b m	16,4	16,0	16,3	16,1	16,5	16,0
b m	13,8	14,7	12,5	14,3	13,8	14,3
b w	16,1	13,2	13,4	15,2	15,0	15,1
b w	16,9	17,9	17,0	17,5	18,6	17,0
b w	10,6	7,8	10,9	8,7	9,5	8,6
b w	18,1	17,1	16,8	16,8	17,4	17,6
b w	22,2	20,4	20,3	18,4	21,4	20,5
b w	14,7	15,5	15,0	14,2	12,0	15,0
b w	16,2	16,4	16,4	15,8	16,0	15,9
b w	16,6	16,3	16,5	15,0	15,8	15,1
b w	12,7	12,5	11,6	12,6	11,6	12,9
b w	17,4	16,9	18,5	17,3	16,2	16,4
b w	13,3	11,2	10,9	12	11,3	11,7
b w	16,5	16,1	14,7	16,0	16,3	14,4
b w	18,2	18,0	17,5	18,2	25,9	17,4
b w	16,1	13,8	14,1	14,8	15,8	13,7
b w	13,8	13,2	13,5	12,9	12,4	13,5

Tab. 2 d Hämatokritwerte von 51 Hunden

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich w = weiblich

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	52	50	48	50	52	51
u m	39	39	51	39	39	40
u m	48	47	45	45	48	45
u m	44	43	41	43	44	45
u m	48	46	50	48	50	50
u m	52	51	50	51	49	45
u m	42	47	45	47	48	48
u m	53	54	48	51	49	50
u m	51	43	48	44	48	48
u m	45	47	45	45	45	45
u w	52	52	50	53	48	50
u w	46	45	49	42	47	45
u w	57	35	35	56	56	52
u w	60	54	53	50	51	48
u w	53	53	51	51	50	50
u w	45	40	50	42	48	46
u w	54	54	51	55	52	55
u w	53	51	40	53	54	51
u w	56	53	50	49	49	50
u w	46	38	42	43	43	45
u w	34	47	31	33	33	33
u w	48	47	49	47	45	47
b m	48	48	49	48	54	50
b m	39	40	39	39	40	40
b m	42	42	35	40	41	43
b m	51	50	49	50	50	49
b m	55	50	47	53	52	52
b m	38	36	37	40	36	38

Tab. 2 d Hämatokritwerte Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b m	49	48	50	48	48	46
b m	42	41	41	39	44	40
b m	44	32	42	41	39	37
b m	46	44	43	39	42	41
b m	39	37	38	38	38	45
b m	25	27	28	29	28	26
b m	44	47	42	46	45	43
b m	49	46	45	44	48	46
b w	49	49	50	48	47	45
b w	37	35	33	36	36	36
b w	50	42	41	43	47	49
b w	43	40	50	39	35	40
b w	39	37	36	38	39	39
b w	52	53	51	51	51	52
b w	32	18	33	27	28	28
b w	49	45	44	47	48	47
b w	48	48	49	45	46	46
b w	49	40	40	46	45	45
b w	51	51	49	53	55	51
b w	42	54	48	48	50	39
b w	51	50	39	49	48	51
b w	65	60	60	55	61	65
b w	45	48	42	44	42	46

Tab. 2 e

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich w = weiblich

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	8	8	7	7	8	8
u m	10	14	10	14	10	7
u m	10	12	12	8	8	10
u m	17	12	10	10	12	10
u m	8	12	7	12	8	12
u m	21	20	24	21	37	38
u m	7	7	7	10	7	14
u m	8	7	14	12	14	14
u m	10	17	8	10	10	19
u m	8	10	14	8	10	10
u w	5	8	8	10	8	10
u w	47	10	49	8	19	12
u w	8	7	7	7	12	8
u w	5	5	3	7	3	12
u w	7	12	7	12	10	8
u w	10	10	22	17	19	19
u w	12	21	21	21	21	22
u w	10	8	10	15	12	12
u w	21	8	17	17	19	14
u w	8	10	10	7	10	12
u w	8	8	5	8	10	8
u w	24	24	24	35	35	22
b m	8	7	7	7	8	7
b m	12	8	10	12	10	15
b m	21	15	17	21	19	21
b m	19	17	17	19	17	15
b m	10	10	8	12	10	10
b m	26	24	24	28	33	38

Tab. 2 e GOT-Werte Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b w	7	5	7	14	10	8
b w	14	15	15	15	12	12
b w	19	19	19	19	19	17
b w	19	10	8	8	8	12
b w	15	19	24	10	14	12
b w	8	10	10	8	12	10
b m	14	14	12	12	10	12
b m	8	14	12	10	14	12
b w	8	19	5	14	7	8
b w	17	15	15	21	21	24
b w	7	7	8	10	8	8
b w	12	14	14	14	12	15
b w	10	28	17	30	35	31
b w	15	17	17	17	21	15
b w	8	8	7	14	10	12
b w	10	14	8	10	12	8
b w	14	8	10	12	14	12
b w	5	7	7	5	5	3
b w	5	7	10	8	10	8
b w	12	15	15	19	24	19
b w	8	15	18	7	8	10
b w	8	15	10	12	10	8
b w	15	12	12	15	14	15

Tab. 2 f

u = unbehandelt b = behandelt m = männlich w = weiblich

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
u m	40	47	26	24	24	63
u m	21	12	14	17	14	19
u m	15	22	21	19	22	22
u m	10	14	15	17	14	12
u m	51	47	49	56	51	54
u m	19	17	17	17	15	19
u m	24	22	24	22	24	21
u m	17	18	17	12	17	18
u m	54	54	52	67	61	54
u m	17	10	17	14	17	17
u w	12	10	12	10	12	17
u w	15	14	14	19	15	15
u w	51	44	47	35	33	37
u w	12	12	14	14	12	15
u w	65	56	58	68	65	82
u w	12	15	12	12	14	15
u w	24	24	26	26	24	21
b m	26	14	15	12	10	17
b m	12	10	10	10	10	12
b w	14	14	22	12	15	15
b w	19	15	14	17	15	22
b w	14	12	17	12	10	12
b w	17	14	15	14	10	14
b w	14	12	12	15	17	17
b w	54	51	54	54	58	54
b w	31	25	26	35	19	33
b w	24	19	15	19	21	24
b w	12	12	14	12	14	15

Tab. 2 f GPT-Werte Fortsetzung

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰
b w	24	24	26	26	24	28
b w	15	12	12	15	14	15
b w	47	45	42	56	51	51
b w	26	28	26	24	26	28
b w	40	33	19	28	15	15
b w	22	26	15	26	26	19
u w	12	26	12	30	30	26
u w	21	33	19	19	17	21
u w	26	31	30	31	33	37
u w	21	21	22	17	19	19
u w	17	15	14	14	14	14
b m	26	37	31	31	28	30
b m	17	17	15	17	14	24
b m	60	22	58	67	88	95
b m	47	45	45	54	51	54
b m	24	19	19	22	17	21
b m	26	15	26	17	22	26
b m	91	91	91	98	102	91
b m	15	12	14	15	15	15
b m	90	84	75	95	82	60
b m	19	17	17	22	19	19
b m	21	21	21	24	22	22
b m	28	38	33	19	19	19

3. Auswertung der Ergebnisse

Tab. 3 a: Mittelwert und Standardabweichung von Erythrozyten

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$	6,63	6,45	6,22	6,67	6,05	5,96
Mio/cmm						
$s_{\bar{x}}$	0,24	0,26	0,19	0,30	0,18	0,16

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$	5,86	5,51	5,63	6,08	5,36	5,7
Mio/cmm						
$s_{\bar{x}}$	0,20	0,19	0,15	0,22	0,49	0,19

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$	6,18	5,96	5,93	6,4	5,87	5,78
Mio/cmm						
$s_{\bar{x}}$	0,23	0,25	0,19	0,20	0,16	0,17

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$	6,2	5,94	5,97	6,35	6,02	5,92
Mio/cmm						
$s_{\bar{x}}$	0,24	0,25	0,47	0,29	0,20	0,19

Tab. 3 b: Mittelwert und Standardabweichung von Leukozyten

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$	8600	9300	8400	9000	9400	9600
/cmm						
$s_{\bar{x}}$	960	1070	760	800	1100	1100

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$	9700	10400	9800	9500	10300	11100
/cmm						
$s_{\bar{x}}$	800	690	600	680	750	610

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$	10250	10500	9800	10000	10500	10500
/cmm						
$s_{\bar{x}}$	1000	800	780	650	710	760

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$	8500	9200	8200	10500	9100	10100
/cmm						
$s_{\bar{x}}$	850	940	660	1650	940	970

Tab. 3 c Mittelwert und Standardabweichung von Hämoglobin

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$	16,53	16,19	15,97	16,85	15,79	15,80
g/100 ml						
$s_{\bar{x}}$	0,41	0,49	0,39	0,45	0,35	0,45

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$	15,21	14,61	14,5	14,74	15,14	14,41
g/100 ml						
$s_{\bar{x}}$	0,49	0,51	0,47	0,45	0,68	0,49

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$	15,46	15,36	14,99	15,21	15,53	16,63
g/100 ml						
$s_{\bar{x}}$	0,52	0,43	0,45	0,46	0,52	0,50

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$	16,18	15,36	15,43	15,41	15,57	14,23
g/100 ml						
$s_{\bar{x}}$	0,51	0,57	0,49	0,48	0,64	0,45

Tab. 3 d Mittelwert und Standardabweichung von Hämatokrit

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$	48,95	47,09	46,45	47,14	47,64	47,23
Vol. %						
$s_{\bar{x}}$	1,29	1,17	1,16	1,16	1,03	0,95

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$	46,31	43,38	43,14	43,55	43,21	42,93
Vol. %						
$s_{\bar{x}}$	1,09	1,58	1,26	1,22	1,64	1,61

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$	46,25	44,29	43,67	45,21	46,04	45,17
Vol. %						
$s_{\bar{x}}$	1,39	1,25	1,18	1,22	1,27	1,17

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$	47,44	45,59	45,33	44,59	45,40	45,56
Vol. %						
$s_{\bar{x}}$	1,40	1,66	1,34	1,23	1,36	1,39

Tab. 3 e Mittelwert und Standardabweichung von GOT

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$ mU/ml	12,36	11,36	14,80	12,55	13,73	13,68
$s_{\bar{x}}$	1,95	1,04	2,14	1,38	1,77	1,46

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$ mU/ml	12,21	12,86	12,24	13,89	14,03	13,76
$s_{\bar{x}}$	0,95	1,08	0,91	1,09	1,32	1,34

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$ mU/ml	12,54	13,17	13,00	13,38	14,04	14,79
$s_{\bar{x}}$	1,07	1,01	1,18	1,09	1,49	1,34

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$ mU/ml	12,03	11,93	12,81	11,11	13,77	12,70
$s_{\bar{x}}$	1,63	1,05	1,69	0,93	1,52	1,14

Tab. 3 f Mittelwert und Standardabweichung von GPT

22 unbehandelte Tiere (+)

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
$\bar{x}$	25,27	25,64	24,18	25,45	24,86	28,09
mU/ml						
$s_{\bar{x}}$	3,34	3,08	2,96	3,53	3,21	3,91

29 behandelte Tiere (o)

$\bar{x}$	30,21	27,07	27,59	29,93	29,14	29,89
mU/ml						
$s_{\bar{x}}$	3,81	3,69	3,62	4,32	4,51	4,00

24 männliche Tiere (Δ)

$\bar{x}$	31,58	30,25	30,21	33,08	32,79	34,54
mU/ml						
$s_{\bar{x}}$	4,58	4,38	4,23	5,12	5,19	4,78

27 weibliche Tiere (x)

$\bar{x}$	23,07	21,44	20,81	21,48	20,15	21,81
mU/ml						
$s_{\bar{x}}$	2,26	2,13	2,06	2,24	2,16	2,03

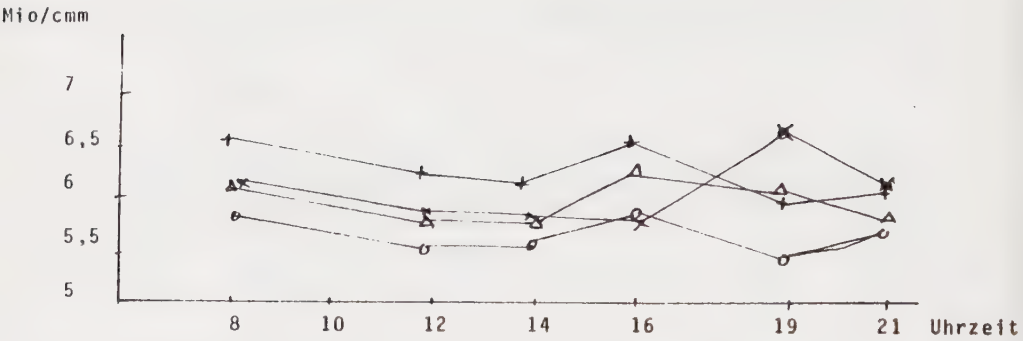


Abb. 1 zu Tab. 3 a. Tagesprofile der Erythrozyten

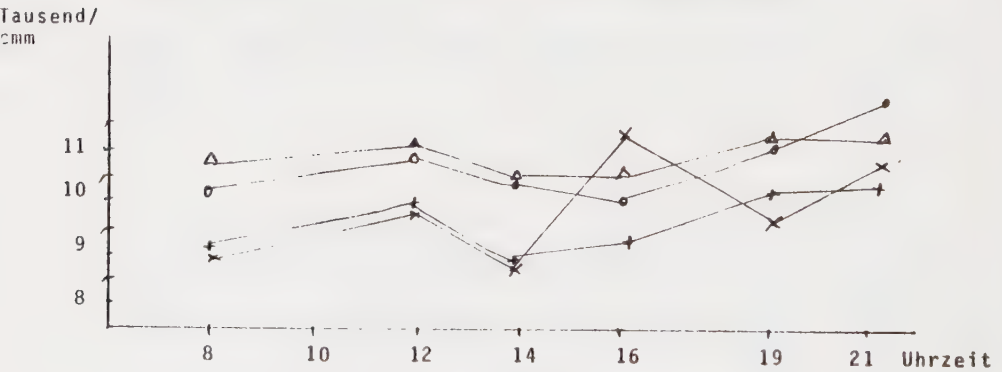


Abb. 2 zu Tab. 3 b. Tagesprofil der Leukozyten

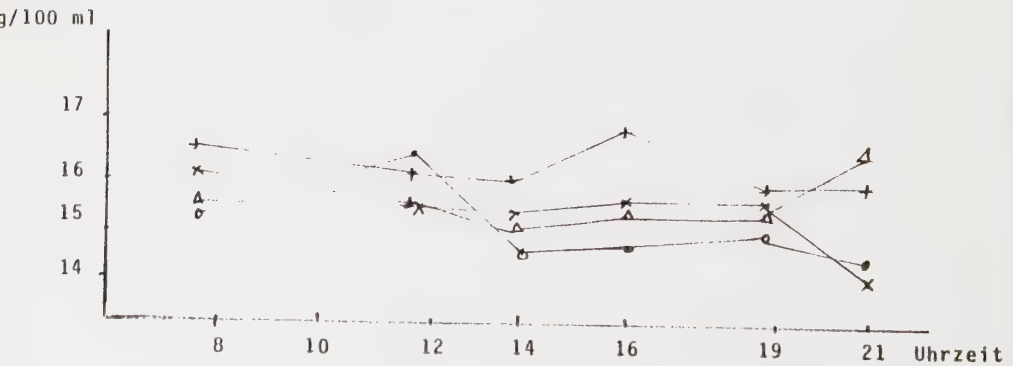


Abb. 3 zu Tab. 3 c. Tagesprofil des Hämoglobins

b1 %

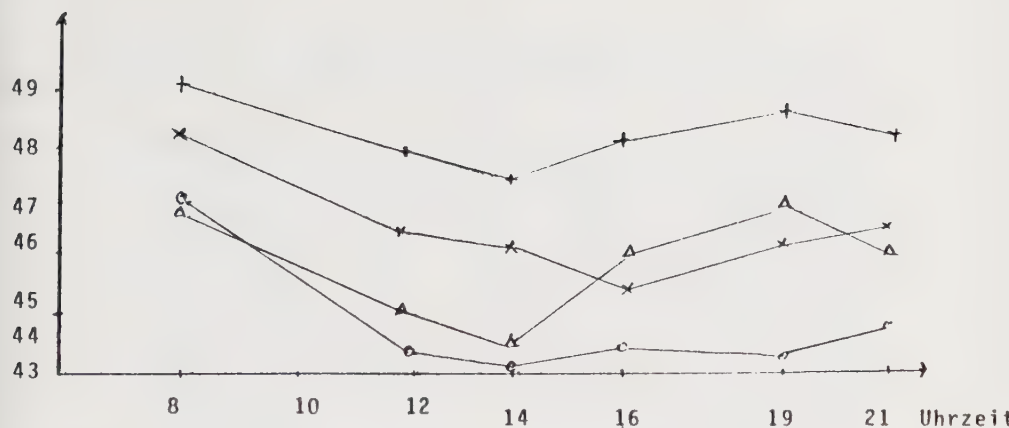


Abb. 4 zu Tab. 3 d. Tagesprofil des Hämatokrits

U/ml

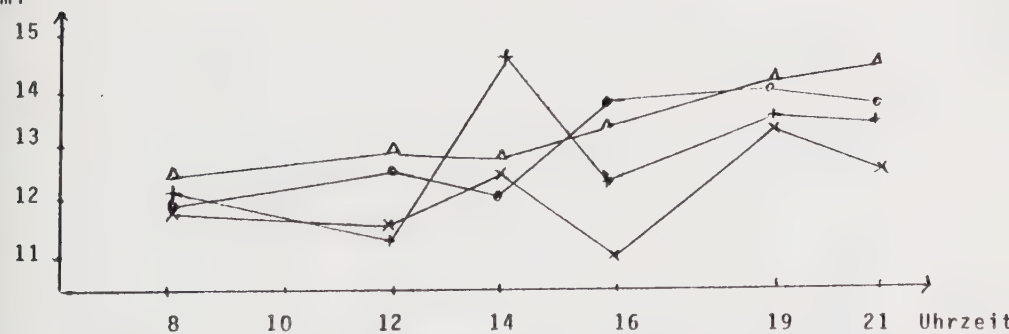


Abb. 5 zu Tab. 3 e. Tagesprofil der Enzymaktivitäten der GOT

U/ml

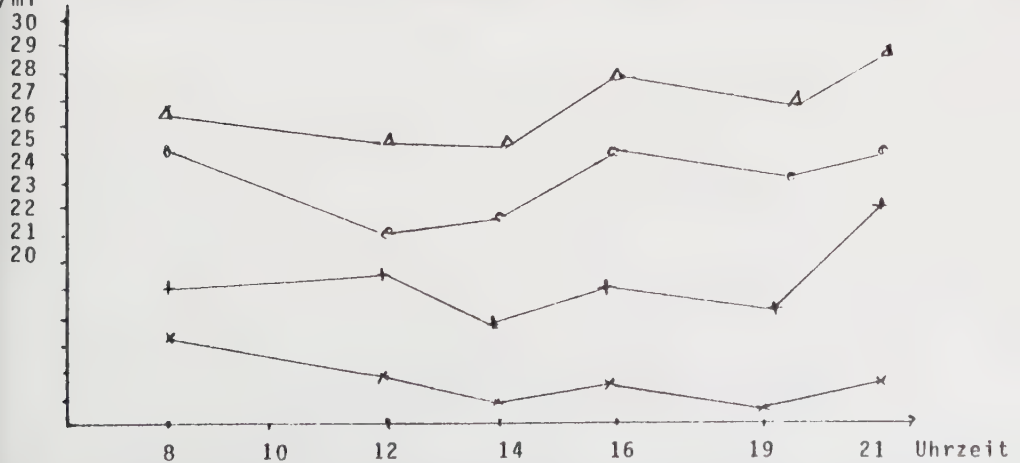


Abb. 6 zu Tab. 3 f. Tagesprofil der Enzymaktivitäten der GPT

4. Auswertung der Ergebnisse: Signifikanz der Veränderungen

Tab. 4 a 1: Erythrozyten von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	1 %	0,01 %
12	--		5 %	n.s.	5 %	2 %
14	--	--		n.s.	n.s.	5 %
16	--	--	--		1 %	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 a 2: Erythrozyten von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		5 %	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	2 %	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		1 %
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 a 3: Erythrozyten von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	1 %	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	0,01 %	n.s.
14	--	--		n.s.	5 %	n.s.
16	--	--	--		n.s.	0,01 %
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 a 4: Erythrozyten von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	2 %	n.s.	n.s.
14	--	--		5 %	n.s.	2 %
16	--	--	--		1 %	5 %
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 b 1: Leukozyten von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 b 2: Leukozyten von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		5 %	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 b 3: Leukozyten von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		5 %	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 b 4: Leukozyten von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		1 %	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 c 1: Hämoglobin von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	2 %	5 %	2 %	1 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 c 2: Hämoglobin von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		2 %	2 %	5 %	n.s.	0,2 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 c 3: Hämoglobin von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	2 %
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 c 4: Hämoglobin von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		0,1 %	0,01 %	0,01 %	5 %	0,01 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 d 1: Hämatokrit von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	0,2 %	0,1 %	0,01 %	5 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 d 2: Hämatokrit von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	1 %	n.s.	1 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		5 %	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 d 3: Hämatokrit von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		2 %	n.s.	0,1 %	2 %	0,01 %
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 d 4: Hämatokrit von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	1 %	5 %	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 e 1: GOT von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	5 %
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 e 2: GOT von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	2 %	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	5 %
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 e 4: GOT von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		1 %	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	0,1 %	n.s.
16	--	--	--		n.s.	5 %
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 e 5: GOT von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	0,01 %	2 %	5 %
12	--		n.s.	n.s.	5 %	n.s.
14	--	--		n.s.	2 %	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		5 %
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 f 1: GPT von 22 unbehandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 f 2: GPT von 29 behandelten Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		2 %	n.s.	5 %
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

Tab. 4 f 3: GPT von 24 männlichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	2 %
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		n.s.
21	--	--	--	--	--	

n.s. = nicht signifikant

Tab. 4 f 4: GPT von 27 weiblichen Hunden

Uhrzeit	8	12	14	16	19	21
8		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	--		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	--	--		n.s.	n.s.	n.s.
16	--	--	--		n.s.	n.s.
19	--	--	--	--		5 %
21	--	--	--	--	--	

IV. Diskussion

Die Bedeutung der Chronobiologie in der Medizin nimmt immer mehr zu. Nach der Entdeckung der rhythmischen Vorgänge in der Natur wurden vielfältige Experimente angestellt, um deren Wirkungsweise, Einflüsse und Zusammenhänge aufzuzeigen. Im Laufe der Zeit gingen die Untersuchungen immer mehr ins Detail.

Diese Arbeit soll nun die Veränderungen der Blutzusammensetzungen bei Hunden im Laufe des Tages beleuchten und zwar unter Verhältnissen wie sie der praktische Tierarzt vorfindet.

Unter diesem Gesichtspunkt stellte das Klientel der Medizinischen Tierklinik München das passende Tiermaterial dar. Es kamen Hunde zur Untersuchung, die im Zeitraum von November 1979 bis April 1980 stationär aufgenommen waren. Aus diesem Grunde war das Material sehr heterogen.

Die biologischen Rhythmen werden zum Teil vom Organismus selbst bestimmt und gesteuert, d.h. sie sind endogener Natur, und zum Teil auch von außen beeinflusst durch sog. exogene Faktoren; somit wird ein Organismus auch mit der Umwelt sinnvoll synchronisiert.

Die endogenen Faktoren sind ausgesprochen vielfältig, wenn man allein schon die vielen Rassen berücksichtigt. Das Spektrum nämlich reichte von so kleinen Rassen wie den Foxterrier über mittlere Größen wie Schäferhunde und Boxer bis hin zum Bernhardiner, wobei Temperament und Körpergröße dementsprechend variierten. Deshalb ist anzunehmen, daß die Tagesrhythmen der einzelnen Körperfunktionen zwar vorhanden und meßbar sind, bei allen diesen Tieren aber nicht bis ins Detail übereinstimmen.

Als weitere sog. endogene Faktoren, die Einfluß auf biologische Perioden haben, wären verschiedene Altersstufen zu nennen, die bei diesen Untersuchungen von einigen Monaten

(10 %) über 1 bis 8 Jahren (80 %) bis hin zu 11 Jahren (10 %) reichten.

Die Geschlechter wurden getrennt beurteilt, während auf Altersunterschiede wegen zu geringer Einzelzahlen keine Rücksicht genommen werden konnte.

Abgesehen von den Faktoren, die im Versuch weitgehend standardisiert werden können, indem man Tiere gleicher Rasse, Alter, Geschlecht, Zucht usw. auswählt, sind die individuellen Abweichungen von einer eventuellen Norm nicht zu unterschätzen (39, 49). Zwar sind diese Schwankungsbreiten von den aus der Literatur ermittelten Normbereichen (16, 28, 45, 48) abgedeckt, aber im Experiment können damit Abweichungen von den zu erwartenden Ergebnissen erklärt werden. Neben diesen vielfältigen endogenen gibt es noch einige exogene Faktoren, die entscheidenden Einfluß haben auf einen Organismus, und die man im Versuch auch standardisieren könnte. In dieser Arbeit ist bewußt darauf verzichtet worden, diese Einflüsse, zum Teil auch Zeitgeber genannt (3, 10, 41), den einzelnen individuellen Verhältnissen gegenüber zu verändern. Somit ist in die Beurteilung miteinzubeziehen, daß jeder Hund aus einer anderen Zucht stammt und damit sehr unterschiedliche Eigenschaften mitbringt. Dies wäre auch der Fall, kämen alle Hunde aus der gleichen Zucht. Außerdem ist jedes einzelne Tier unter anderen Bedingungen aufgewachsen und hat eine andere Behandlung durch den Menschen erfahren, was nachweislich Einfluß auf biologische Rhythmen hat (2, 23).

Schon allein Zeitpunkt und Art z.B. der Fütterung oder des Spazierganges liegen für jeden Hund zu einer anderen Tageszeit, worauf sich der Körper und seine Funktionen natürlich einstellen müssen. Die Futterzusammenstellung variiert von Besitzer zu Besitzer; der eine gibt seinem Hund die übriggebliebenen Speisereste seiner eigenen Mahlzeit, der andere nur Dosenfutter, der dritte vielleicht rohes Fleisch mit und

ohne Beigabe von Kohlenhydraten in Form von Hundeflocken.

Auch solche Tatsachen, ob das Tier in der Stadt mit beschränktem Auslauf oder auf dem Land mit viel Bewegungsfreiheit lebt, haben Einfluß auf den Organismus; ebenso hat der eine Hund mit anderen Hunden oder Menschen ständig Kontakt, der andere lebt relativ isoliert. Der eine ist gewohnt, daß er mit seinem Besitzer immer zusammen ist, der andere ist den Tag über sich selbst überlassen. Damit ist auch die Belastung, in der Klinik auf zum Teil sehr geringen Raum und mit anderen, fremden Hunden untergebracht zu sein und von ungewohnten Menschen betreut zu werden, für jeden Hund unterschiedlich groß. Manche Tiere reagieren ausgesprochen empfindlich auf Orts- und Personenwechsel (39). Als gleichbleibende, man könnte sagen standardisierte, exogene Faktoren während des Untersuchungszeitraumes sind der Licht-Dunkelwechsel, der Zeitpunkt der Futtergabe und die Futterzusammensetzung während des Klinikaufenthaltes zu betrachten, die ja für alle untersuchten Tiere gleich beschaffen war, ebenso wie das betreuende Personal und die Umgebung. Es ist allerdings fraglich, ob sich die Tiere bzw. deren Rhythmen in so kurzer Zeit, nämlich in wenigen Tagen, schon auf den Rhythmus ihrer neuen Umgebung eingestellt haben. Bei Versuchen mit Mäusen - eine Verschiebung von Rhythmen wie die Bewegungsaktivität durch Umstellung der Umwelt - zeigte es sich, daß es 10 Tage dauerte bis die Inversion vollständig war (24).

Damit kann man sagen, daß die Ergebnisse für den Untersuchungszeitraum November 1979 bis April 1980 und von 8 Uhr morgens bis 21 Uhr abends durchaus für alle diese Hunde Gültigkeit haben. Daß allerdings innerhalb der Gruppen und der Gruppen untereinander Abweichungen bestehen, ist zu erwarten, da ja sowohl die endogenen Faktoren wie Rasse, Geschlecht und Alter als auch exogene Faktoren zusammengefaßt als Umwelt unterschiedlich großen Einfluß nehmen konnten.

In dieser Arbeit sollte nun festgestellt werden, ob trotz all dieser Umstände Tagesrhythmen in der Blutzusammensetzung bei Hunden im allgemeinen zu beobachten sind. In diesem Zusammenhang interessierte weiterhin, ob die Abweichungen der Blutwerte zwischen den einzelnen untersuchten Tageszeiten so groß sind, daß der Zeitpunkt der Blutabnahme bei der Auswertung von Laborergebnissen berücksichtigt werden muß. D.h. ob die Werte vom physiologischen Mittelwert soweit abweichen, daß sie außerhalb des angegebenen Normbereichs (16, 28, 45, 48) und trotzdem als physiologisch interpretiert werden müssen zu dieser bestimmten Tageszeit.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde pro Parameter und Hund ein Tagesprofil zwischen 8 und 21 Uhr aufgestellt (Tabelle 2 a - 2 f) und ausgewertet nach Gruppen von unbehandelten und behandelten und nach männlichen und weiblichen Tieren.

Diese Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet (Tabelle 3 a - 3 f) und mittels des Paartestes auf Signifikanz hin überprüft, d.h. ob diese Veränderungen im Laufe des Tages zufällig sind oder wirkliche Unterschiede darstellen (Tabelle 4 a - 4 f). Irrtumswahrscheinlichkeiten über 5 % waren von der Wertung ausgeschlossen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse und deren Auswertung mittels des Paartestes fällt zunächst auf, daß die gefundenen Durchschnittswerten von allen 6 Parametern im physiologischen Bereich liegen (16, 28, 45, 48). Die Schwankungsbreite der Normbereiche in der Literatur (16, 28, 45, 48) ist so groß, daß die hier von allen Tieren erhaltenen Ergebnisse - auch unter Berücksichtigung von Rasse, Alter, Individuum - voll abgedeckt sind (39). Man kann deshalb alle Werte als physiologisch interpretieren.

Weiterhin ist festzustellen, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Ergebnissen im Lauf des Tages relativ gering sind. Bei der Auswertung mit dem Paartest waren nur relativ wenig Veränderungen als signifikant zu bezeichnen, wobei wie

gesagt, Irrtumswahrscheinlichkeiten über 5 % nicht mehr gewertet wurden. Es wurden wohl Tendenzen, aber keine regelrechten Rhythmen im Untersuchungszeitraum beobachtet.

Es zeigte sich bei den Erythrozyten bei allen 4 Gruppen eine fallende Tendenz vom Morgen zum Abend zwischen 8 und 21 Uhr. Im einzelnen wiesen die Werte bei der Gruppe der unbehandelten Tiere eine Abnahme zwischen 8 und 21 Uhr auf.

Die Werte der behandelten Hunde zeigte ebenso fallende Tendenzen zwischen 8 und 12 Uhr, dann allerdings einen Anstieg zwischen 12 und 16 Uhr und zwischen 19 und 21 Uhr, wobei ausschließlich der 10 Uhr-Wert höher lag als der 8 Uhr-Wert. Diese beiden Veränderungen können an der erfolgten Therapie mit Antibiotika und Glukokortikoiden liegen. Der Zeitpunkt der Therapie lag in der Klinik am Vormittag um etwa 11 Uhr und gegen Abend um etwa 16 Uhr; somit könnte man die ansteigenden Veränderungen der Erythrozyten in der Gruppe der behandelten Tiere durchaus mit der Gabe von Medikamenten im Zusammenhang bringen. Inwieweit Störungen des Organismus durch z.B. einer Magendarmerkrankung oder Infektionen Einfluß auf den Rhythmus der untersuchten Parameter haben und Abweichungen von physiologischen Werten verursachen, konnte in diesem Zusammenhang wegen der zum Teil geringen Anzahl der Patienten nicht entgültig geklärt werden. Es ist denkbar, daß eine Erkrankung an sich schon Verschiebungen von biologischen Rhythmen verursachen kann.

Wertet man die Ergebnisse statistisch aus, so läßt sich rein zahlenmäßig vor allem bei den Erythrozytenzahlen der Gruppe der unbehandelten und der Gruppe der männlichen Hunde eine deutlich abfallende Tendenz mit Spitzen um 16 Uhr erkennen. Diese Art des Kurvenverlaufs kann auch bei der Gruppe der behandelten weiblichen Tiere errechnet werden, wenn man zwei Stellen hinter dem Komma berücksichtigt. In der Laborpraxis ist aber bekannt, daß bei den üblichen Methodenzählung per Hand eine Fehlermöglichkeit von $\pm 0,5$ Mio/cmm sicher aber

nicht von $\pm 0,2$ Mio/cmm auszuschließen sind. Insofern haben die Differenzen in diesem Bereich nur statistische Bedeutung, da sie in der Praxis nicht faßbar und auch medizinisch ohne jegliche Relevanz sind. Somit kann man hinsichtlich der Betrachtung über die Erythrozytenzahl für alle Gruppen sagen, daß ein ganz geringfügiger Abfall zum Abend hin feststellbar ist, eklatant aber nur ein peak um 16 Uhr; wobei auch dieser immer im physiologischen Bereich der Erythrozytenzahl beim Hund lag (16, 28, 45, 48).

Es sei aber nochmals darauf hingewiesen, daß der oben genannte methodische Zählfehler nichts mit dem physiologischen Bereich zu tun hat, sondern jeweils gesondert bedacht werden muß.

Vergleicht man die Veränderungen der Erythrozytenzahl nun innerhalb der 4 Gruppen, so ist eine allgemein fallende Tendenz festzustellen im Untersuchungszeitraum von 8 bis 21 Uhr. Auch in der Literatur wurde für diesen Parameter beim Rind eine Abnahme bis 18 Uhr beobachtet, wobei der Unterschied ebenso relativ gering war, nämlich $0,7$ Mio/cmm (50).

Für das empfindliche System der Leukozyten konnten nur vereinzelt Aussagen getroffen werden, und zwar wurden zum einen bei der Gruppe der unbehandelten Tiere ein statistisch errechneter Anstieg zwischen 8 und 12 Uhr und zum anderen bei den weiblichen und behandelten Hunden ein errechneter Abfall zwischen 11 und 14 Uhr gefunden. Bei den Leukozytenzahlen in der Gruppe der männlichen Tiere wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Ein peak ist nur bei der Gruppe der weiblichen Hunde um 16 Uhr deutlich.

Die Werte in allen Gruppen bewegten sich im Durchschnitt zwischen 8 000 und 11 000 Leukozyten pro cmm, was im physiologischen Bereich liegt (16, 28, 45, 48). Diese so unterschiedlichen Ergebnisse dürften auf das ausgesprochen empfindliche leukopoetische System zurückzuführen sein.

Schon das Alter hat einen großen Einfluß. Dazu kommen noch individuelle und rassebedingte Unterschiede. Faktoren wie die Unterbringung in einer fremden Umgebung mit fremden Menschen, dürfte das weiße Blutbild ebenso beeinflussen wie Krankheit oder Therapie. Es lassen sich zwar für die einzelnen Gruppen was die Gesamtleukozytenzahl betrifft Kurven aufstellen, doch sind die Veränderungen nur vereinzelt signifikant. Somit konnte keine allgemein gültige Aussage getroffen werden. Außerdem gelten auch hier die für die Erythrozytenzahlen gemachten Ausführungen hinsichtlich statistischer Analyse.

Die Ergebnisse von anderen Autoren (14, 15) wurden bei Menschen erzielt und zwar ein peak nachmittags mit einem Abfall zur Nacht hin und diese Tatsache kann nicht unbedingt auf Tiere übertragen werden. Außerdem sind diese Untersuchungen hauptsächlich am Differentialblutbild gemacht worden und können hier keinen Vergleich bieten.

Als ein weiterer Parameter wurde die Hämoglobinkonzentration im Serum bestimmt. Die Auswertung ergab sowohl bei der Gruppe der unbehandelten, als auch bei der Gruppe der behandelten Tiere eine fallende Tendenz im Untersuchungszeitraum zwischen 8 und 21 Uhr. Ebenso verläuft die Kurve des Hämoglobins bei den weiblichen Hunden. Bei der Gruppe der männlichen Tiere dagegen war ein signifikanter Anstieg zwischen 12 und 21 Uhr zu verzeichnen, was nicht erklärt werden kann.

Unshelm (50) hat bei gesunden Rindern die gleiche Tendenz der Hämoglobinkonzentration im Laufe des Tages beobachtet wie sie in dieser Arbeit mit Ausnahme von denen der männlichen Hunde gefunden wurde, nämlich eine Abnahme der Werte von 8 bis 18 Uhr. Auch beim Menschen ist ein gleichsinniger Verlauf der Kurve wie bei den Tieren beschrieben (46).

Alle hier gefundenen Durchschnittswerte liegen zwischen 14 und 17 g/100 ml, also im physiologischen Bereich (16, 28,

45, 48). Ebenso lagen die Werte des Hämatokrits noch in physiologischen Grenzen, nämlich zwischen 42 und 48 Vol. %. Sie wiesen auch eine fallende Tendenz im Untersuchungszeitraum von 8 bis 21 Uhr bei allen 4 Gruppen auf. Unshelm (50) stellte beim Rind ebenfalls eine Abnahme der Werte zwischen 8 und 18 Uhr fest, ähnlich wie es bei Menschen der Fall ist (46).

Daß bei vorliegenden Ergebnissen und deren Auswertung mittels des Paartestes so unterschiedlich ausfallende Tabellen auftreten, liegt zum einen daran, daß Irrtumswahrscheinlichkeiten über 5 % nicht mehr gewertet wurden, und zum anderen, daß viele Faktoren den individuellen Rhythmus beeinflussen. Es ist ausgesprochen schwierig ein so heterogenes Material wie das vorliegende einigermaßen einheitlich zu beurteilen. Es sei nochmals erwähnt, daß alle Werte im physiologischen Bereich liegen - auch die peaks - und somit die Beachtung der Blutabnahmezeit in der Praxis unberücksichtigt bleiben kann.

Die Aktivitäten der Enzyme GOT und GPT weisen im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 8 bis 21 Uhr statistisch eine steigende Tendenz auf, soweit sie als signifikant zu bezeichnen ist. Auch hier gibt es einige Ausnahmen.

Im einzelnen wurde bei der Gruppe der unbehandelten Tiere ein Anstieg der GOT-Aktivitäten im Serum von 12 bis 21 Uhr beobachtet. Den gleichen Verlauf wies die Kurve bei den behandelten Hunden auf. Im Zeitraum zwischen 12 und 14 Uhr war eine Abnahme der GOT-Aktivität bei den männlichen Tieren zu verzeichnen und dann ein Anstieg zwischen 14 und 21 Uhr. Letzteres Ergebnis wurde nicht in die Beurteilung mit einbezogen, da der Unterschied der beiden Werte als belanglos für die Praxis erachtet wurden.

Bei der Gruppe der weiblichen Hunde zeigte die Aktivität der GOT eine statistisch errechenbare steigende Tendenz im Untersuchungszeitraum von 8 bis 21 Uhr, einen Abfall zwischen

8 und 16 Uhr und zwischen 19 und 21 Uhr. Innerhalb der Kurve ist also der 8 Uhr- bzw. 19 Uhr-Wert höher als der 16- bzw. 21 Uhr-Wert, andererseits der 21 Uhr-Wert höher als der 8 Uhr-Wert. Trotz dieses unruhigen Kurvenverlaufes bleiben alle Werte im physiologischen Bereich.

Dieses Ergebnis würde mit dem von Conroy (14) übereinstimmen, der bei Menschen ein abendliches Maximum um 18 Uhr 45 beobachtete, also bis abends ein Anstieg der Enzymaktivität.

Mayersbach (31) dagegen stellte im Zeitraum zwischen 10 und 22 Uhr eine Abnahme der GOT-Aktivität im Serum von Mäusen fest, während im gleichen Zeitraum bei der Untersuchungen der Leberzellen ein Anstieg zu verzeichnen war.

Die Unterschiede zu den vorliegenden Ergebnissen bei den Mäusen liegen wohl darin, daß die Versuche dieser Arbeit beim Hund nicht unter sog. standardisierten Bedingungen durchgeführt wurden; dies war ja beabsichtigt, denn es sollten die Kurven erstellt werden, wie sie bei der Auswertung von Laborbefunden in der Praxis erhalten werden. Das Tiermaterial war also ausgesprochen heterogen was Rasse, Herkunft, Alter und Lebensbedingungen angeht. Es liegen aber trotz der unterschiedlichen Voraussetzungen alle gefundenen Durchschnittswerte im physiologischen Bereich, zwischen 11 und 15 mU/ml (16, 28, 45, 48), sodaß auch für den praktischen Tierarzt in diesem Fall nicht ausschlaggebend ist, den Zeitpunkt der Blutabnahme in die Beurteilung der Befunde eines Tieres mit einzubeziehen.

Der Wechsel der Aktivitäten des Enzyms GPT zeigte im Untersuchungszeitraum zwischen 8 und 21 Uhr in der Gruppe der unbehandelten Tiere keine signifikanten Änderungen bei der Auswertung mittels des Paartestes. Bei den behandelten und männlichen Hunden tritt ein Anstieg zwischen 19 und 21 Uhr auf, bei den weiblichen Tieren ein Anstieg zwischen 19 und 21 Uhr. Bei den errechneten Signifikanzen der Aktivitätsän-

derungen ist also eine allgemein steigende Tendenz zum Abend hin zu beobachten. Daß die Durchschnittswerte relativ hoch liegen, also oberhalb des physiologischen Bereiches von 20 mU/ml (16, 28, 45, 48), liegt daran, daß 10 Tiere des Versuchsmaterials erhöhte Werte zeigten. Es handelt sich dabei um unterschwellige, chronische Leberinsuffizienzen, die während des Untersuchungszeitraumes nicht behandelt wurden. Diese Tatsache fiel bei dieser Arbeit nicht ins Gewicht, da ja gezeigt werden sollte, ob und inwieweit sich die Enzymaktivitäten im Lauf des Tages ändern, wobei der absolute Wert nicht ausschlaggebend war.

Wie auch bei den Aktivitätsänderungen der GOT so stellte Mayersbach (31) im Serum von Mäusen die gleichen Ergebnisse bei den Enzymaktivitäten der GPT fest. Diese Abweichung zu vorliegenden Ergebnissen dürfte auch wie bei der GOT an den unterschiedlichen Voraussetzungen liegen, was Versuchsordnung und Tiermaterial angeht. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Mäuse die ja nachtaktiv sind, und Hunde die tagaktiv sind, sich in einigen biologischen Rhythmen unterscheiden. Es dürfte auch zwischen Maus und Hund gewisse Unterschiede in der Reaktion im Stoffwechselsystem hinsichtlich der Enzymaktivitäten geben.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der 6 untersuchten Parameter Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, die Enzymaktivitäten der GOT und GPT, so ist festzustellen, daß man zwar Tendenzen bzw. Veränderungen der Werte im Lauf des Tages von 8 bis 21 Uhr beobachten kann, aber keine regelrechten Rhythmen.

Bei genauer statistischer Überprüfung der Ergebnisse z.B. mit dem Paartest, wobei Irrtumswahrscheinlichkeiten über 5 % von der Wertung ausgeschlossen waren, konnten nur Tendenzen festgestellt werden, da die einzelnen Signifikanzen der Veränderungen sehr unterschiedlich ausfielen. Diese Tatsachen sind unter anderem erklärbar mit den vielen endogenen und

exogenen Faktoren, die auf jeden Organismus Einfluß nehmen. In dieser Arbeit konnten keine sog. standardisierten Bedingungen geschaffen werden, wie sie bei Mäusen und Ratten angewandt wurden (2, 40, 50), sondern die Verhältnisse so belassen, wie sie der praktische Tierarzt vorfindet.

Eine Beurteilung nach Rassen und deren Merkmale oder nach Altersgruppen war nicht durchzuführen, da pro Rasse bzw. Altersgruppe eine zu geringe Anzahl vorhanden war, um exakte statistische Werte zu erhalten. Weiterhin spielen auch individuelle Faktoren eine große Rolle, die für den Untersucher schwer zu kalkulieren sind und somit eine objektive Beurteilung von Ergebnissen erschweren, wenn nicht gar unmöglich machen.

Diese unterschiedlichen Voraussetzungen vom Ausgangsmaterial Hund erklärt, daß im Gesamten betrachtet keine regelrechte Rhythmen beobachtet werden konnten, sondern nur Tendenzen im Untersuchungszeitraum von 8 bis 21 Uhr. Alle Werte aber, die gefunden wurden, liegen bei allen 6 Parametern im physiologischen Bereich (16, 28, 45, 48). Somit ist auf Grund der vorliegenden Arbeit für den praktischen Tierarzt nicht von entscheidender Bedeutung bei der Labordiagnostik, die Zeit der Blutabnahme genau zu kennen bzw. in die Beurteilung von Laborwerten mit einzubeziehen.

Die physiologischen Grenzen der 6 untersuchten Parameter sind ja relativ weit gesteckt und somit sind alle möglichen Faktoren wie Rasse, Alter, Geschlecht oder Individuum berücksichtigt.

Auf Grund der statistischen Analyse konnte zwischen den Gruppen der unbehandelten und behandelten, den männlichen und weiblichen Tieren keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die 6 Blutwerte festgestellt werden.

Daß die Blutabnahmezeit zwischen 8 und 21 Uhr gewählt wurde hat folgenden Grund. Zum einen sind Hunde tagaktive Tiere und zum anderen hat es praktische Ursachen. In der tierärzt-

lichen Praxis wird das Material für Laboruntersuchungen wenn überhaupt nur untertags abgenommen. Die meisten Labors verlangen sogar eine Ablieferung bis spätestens 14 Uhr aus arbeitstechnischen Gründen. Insofern hatten nur Werte in diesem Zeitraum praktisches Interesse.

Für Experimente allerdings, bei denen genaueste Werte verlangt sind, sollten sogenannte Chronogramme für jedes Tier oder Tiergruppe aufgestellt werden, womit eine Endbeurteilung sicherlich erleichtert wird (10, 33, 49).

Für die Beurteilung von Laborbefunden von Hunden in der tierärztlichen Praxis haben auf Grund der vorliegenden Ergebnisse die Abnahmezeiten der untersuchten Parameter im Lauf des Tages keine praktische Bedeutung.

V. Zusammenfassung

Thema der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, inwieweit die Parameter Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, die Enzyme GOT und GPT im Blut von Hunden tagesrhythmischen Veränderungen unterworfen sind.

Es kamen Hunde aus dem Klientel der Medizinischen Tierklinik München unterschiedlichster Rasse, Alter und Geschlecht zur Untersuchung.

Die Blutentnahme erfolgte ohne besondere Zwangsmaßnahmen aus der vena cephalica antebrachii; das Blut wurde anschließend sofort nach den im medizinischen Labor üblichen Methoden untersucht. Die Abnahmezeiten lagen um 8, 12, 14, 16, 19 und 21 Uhr. Die vorhandenen Tiere wurden in 4 Gruppen unterteilt, nämlich in behandelte und unbehandelte, männliche und weibliche Hunde.

Die Erythrozytenzahl sank von morgens 8 Uhr bis abends 21 Uhr ab. Die Leukozyten zeigten einen Anstieg bei den unbehandelten Tieren zwischen 8 und 12 Uhr und einen Abstieg bei der Gruppe der behandelten zwischen 12 und 14 Uhr. Hämoglobin und Hämatokrit wiesen einen Abfall von 8 Uhr bis 21 Uhr auf, ebenso wie die Erythrozyten. Die Aktivitäten der Enzyme GOT und GPT zeigten einen Anstieg von 8 Uhr bis 21 Uhr.

Es wurden also jeweils Tendenzen in Bezug auf die Veränderungen auf die Parameter im Laufe des Tages gefunden. Regelmäßige Rhythmen wurden nicht beobachtet. Diese Tatsache dürfte an dem extrem heterogenen Material liegen, das große Unterschiede im Hinblick auf Rasse, Alter und Haltungsform aufwies, also daß exogene und endogene Faktoren großen Einfluß auf den Organismus nahmen.

Alle Werte lagen im physiologischen Bereich.

Summary

An attempt was made to determine whether the parameters erythrocyte count, leucocyte count, hemoglobin concentration, PCV, and activities of GOT and GPT in the blood of dogs are subject to diurnal variations.

The investigations were carried out with canine in patients of the Medizinische Tierklinik München of various breeds, age groups, and both sexes.

Blood samples were drawn from the vena cephalica antebrachii without particular restraint of the animals, and were analyzed immediately by standard methods. Samples were taken at 8 a.m., 12 noon, 2, 4, 7, and 9 p.m. The animals were divided into four groups: treated and untreated animals, males and females.

Erythrocyte counts declined between 8 a.m. and 9 p.m. Leucocyte counts rose in untreated animals between 8 a.m. and 12 noon, and declined in treated animals between 12 noon and 2 p.m. Hemoglobin concentration and PCV declined between 8 a.m. and 9 p.m., as did erythrocyte counts.

The activities of GOT and GPT showed an increase between 8 a.m. and 9 p.m.

Thus, certain tendencies of diurnal variation in the parameters under investigation were detected. No regular diurnal rhythms could be established, however. This fact may be due to the extreme heterogeneity of the material, differing widely with regard to breed, age group, and purpose. Both endogenous and exogenous factors seem to exert considerable influence on the organism.

All parameters were in physiological range.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Aschoff, J. Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen
Klin. Wschr. 33 36 (1955)
- (2) Aschoff, J. Exogene und endogene Komponente der 24-Stundenperiodik bei Tier und Mensch
Naturwiss. 42 44 (1955)
- (3) Aschoff, J. Die Tagesperiodik im Tierreich
Umschau 51 709 (1951)
- (4) Aschoff, J. Zeitliche Strukturen biologischer Vorgänge aus Das Zeitproblem
nova acta leop. 21 165 (1959)
- (5) Aschoff, J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms
cold spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25 11 (1960)
- (6) Authenried, J.H. Handbuch der empirischen menschlichen Physiologie
Verlag Heerbrandt Tübingen 1801/02
- (7) Balzer, E. 24 Stundenrhythmik des Serumbilirubins
acta med. scand. Supp. 278 67 (1953)
- (8) Berger, J. Seasonal influences on circadian rhythms in the blood picture of laboratory mice
Versuchstierk. 22 122 (1980)
- (9) Brüscke, G. Untersuchungen zur Frage tagesrhythmischer Schwankungen des Serumbilirubins
Volkheimer, G. Zschr. ges. inn. Med. 11 804 (1956)
- (10) Bubna-Littitz, H. Biologische Rhythmenforschung und ihre Beziehung zur Klinik
Wiener tierärztl. Mschr. 67 127 (1980)

- (11) Bünning, E. Circadiane Rhythmik aus v. Mayersbach
The cellular aspects of Biorhythms.
Springer Verlag Berlin 1967
- (12) Bünning, E. Die physiologische Uhr
Springer Verlag Berlin 1977
- (13) Bünning, E. Mechanismus und Leistung der physiologischen Uhr
Nova acta leop. 21 179 (1959)
- (14) Conroy, RTWL. Human circadian rhythms
London J. u. A. Churchill 1970
- (15) Djavid, I. Über die Tagesschwankungen der Eosinophilen im Blut und die Beeinflussung durch Adrenalin
klin. Wschr. 14 930 (1935)
- (16) Dürr, U.M.
Kraft, W. Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze und Pferd.
Verlag M. u. H. Schaper Hannover 1975
- (17) Forth, W.
Henschler, D.
Rummel, W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
B. I. Wissenschaftsverlag 1975
- (18) Goldeck, H. 24 Stunden-rhythmische Blutmauserung bei der Ratte
acta med. scand. Supp. 278 83 (1953)
- (19) Goldeck, H.
Siegel, P. Die 24 Stundenperiodik der Blutretikulozyten unter vegetativen Pharmaka
ärztl. Fschg. 2 245 (1948)
- (20) Halberg, F. Chronopharmacology, chronodiatetics and eventually clinical chronotherapy
Nova acta leopold. 225 307 (1975)
- (21) Hauss, E. zit. nach Porcher H. Organo- und Immuntherapie
neue Perspektiven in der Medizin
Enke Stuttgart 1979

- (22) Hellwig, B. Moderne Arzneimittel
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft
mbH Stuttgart 1980
- (23) Hildebrandt, G. Grundlagen einer angewandten medi-
zinischen Rhythmuskforschung
Heilkunst 1958 117
- (24) Holmgreen, H.J. Der Einfluß des Lichtes auf den 24
Swensson, A. Stundenrhythmus der Aktivität, des
Leberglykogens und der Körpertem-
peratur
acta med. scand. Supp. 278 71
(1953)
- (25) Holmgreen, H.J. Leberhythmus bei Mäusen
Ekman, C-A. acta med. scand. Supp. 278 46
(1953)
- (26) Houpt, K.A. Equine Biorhythms
Equine practice 2 8 (1980)
- (27) Klages, L. Handschrift und Charakter
J.A. Barth Leipzig 1936
- (28) Kraft, H. Labormethoden der Veterinärmedizin
bei Haussäugetieren
2. Auflage Terra Verlag Konstanz
1964
- (29) Menzel, W. Zum Wesen der Tagesrhythmik
ärztl. Wschr. 2 705 (1947)
- (30) v. Mayersbach, H. Time a key in experimental and
practical Medicine
arch. toxicol. 36 185 (1976)
- (31) v. Mayersbach, H. Die Zeitstruktur des Organismus
Arzneim. Forschg./Drug. Res. 28
1824 (1978)
- (32) v. Mayersbach, H. Die Zeit und das Leben
nova acta leopold. 225 115 (1975)
- (33) v. Mayersbach, H. Die Zeit - eine entscheidende Di-
mension der experimentellen und
praktischen Medizin
Med. Mschr. 31 390 (1977)

- (34) v. Mayersbach, H. Das zelluläre Konzept der Circadianrhythmik als Grundlage von medizinischen Reaktionsunterschieden aus Organo- und Immuntherapie, neue Perspektiven in der Medizin von H. Porcher und K. Theurer Enke Verlag 1979
- (35) v. Mayersbach, H. Seasonal influences - a reason for non reproductibility of circadian rhythms in highly standardized rats Proceeding XII int. Conf. int. soc. chronobiology Milano Il Ponte 1977 511
- (36) v. Mayersbach, H. Light a synchronizer of circadian rhythms Proceeding XII int. Conf. int. soc. chronobiology Milano Il Ponte 1977 503
- (37) Mottram, J.C. zit. nach v. Mayersbach Die Zeitstruktur des Organismus Arzneim. Forschg. 28 1824 (1978)
- (38) Niemand, H. Praktikum der Hundeklinik Parey Verlag 3. Aufl. Berlin-Hamburg 1974
- (39) Niepage, H. Die individuelle Schwankungsbreite hämatologischer Werte beim Hund Kleintierpraxis 24 389 (1979)
- (40) Notdurft, H. Die Beeinflussung der Mäuseaktivität durch Licht und Dunkelheit als Beispiel für die Anpassung eines endogenen Rhythmus an 24 Stunden-periodische Außenreize acta scand. Supp. 278 76 1953
- (41) Rensing, L. Biologische Rhythmen und Regulation Fischer Verlag Stuttgart 1973
- (42) Rolle, M.
Mayr, A. Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre Enke Verlag Stuttgart 1978
- (43) Sachs, L. Angewandte Statistik Springer Verlag 4. Aufl. 1974

- (44) Schahab, N. Untersuchungen über normale Glucosewerte bei der Katze
inaugural-Dissertation Zürich 1980
- (45) Scheunert, A.
Trautmann, A. Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Parey Verlag Berlin 1976
- (46) Stamm, D. Alle Laborparameter unterliegen
der Tagesrhythmik
euromed. 1977 743
- (47) Stievater, E.W. Die Organuhr
Haug Verlag Heidelberg 4. Aufl.
1971
- (48) Stobbe, H. Untersuchungen von Blut und Knochenmark
VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1968
- (49) Stämpfli, G.
Anetzhofer, J.
Stirnimann, J. Der Einfluß der Tageszeit auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter bei der Milchkuh
Schweiz. Arch. Tierheilk. 122 327
(1980)
- (50) Unshelm, J. Individuelle tages- und tageszeitabhängige Schwankungen von Blutbestandteilen beim Rind
Zbl. vet. med. A 15 664 (1967)
- (51) Wacholder, K.
Beckmann, A. Rhythmische, reziprok alternierende Schwankungen des weißen Blutbildes und ihrer Bedeutung für die Erkenntnisse der Funktionsweise des ZNS
acta med. scand. Supp. 278 79
(1953)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Kraft für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes an der Medizinischen Tierklinik München.

Herrn Prof. Dr. H. Kraft möchte ich ganz besonders herzlich danken für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 10. Juli 1952 wurde ich, Sabine Mühlbauer geb. Peters, als 2. Tochter von Dr. med. Herbert Peters und Frau Dr. med. Ingeborg Peters in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Gmund am Tegernsee trat ich 1962 in das humanistische Gymnasium Tegernsee ein, von dem ich 1972 nach Bestehen des Abiturs abging.

Vom Wintersemester 1973/74 bis zum Sommersemester 1979 studierte ich Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Approbation erhielt ich am 5. Oktober 1979.

Im Oktober 1979 heiratete ich den Dipl. Ing. Peter Mühlbauer. Im Juni 1980 kam unsere Tochter Barbara zur Welt.

Von November 1979 bis März 1981 fertigte ich die vorliegende Arbeit an der Medizinischen Tierklinik München an.



